

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-139555

(P2001-139555A)

(43) 公開日 平成13年5月22日 (2001.5.22)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

ターコード* (参考)

C 0 7 D 215/54

C 0 7 D 215/54

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/47

31/4709

31/4709

45/00

45/00

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 1/18

審査請求 有 請求項の数72 O L (全120頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2000-344267(P2000-344267)

(71) 出願人 397067152

ファイザー・プロダクツ・インク

アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市

イースタン・ポイント・ロード

(22) 出願日

平成12年11月10日 (2000.11.10)

(72) 発明者 ピーター・パーティナト

アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ

ロトン, イースタン・ポイント・ロード,

ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド

ド・ディベロプメント

(31) 優先権主張番号

60/164803

(32) 優先日

平成11年11月10日 (1999.11.10)

(33) 優先権主張国

米国 (US)

(31) 優先権主張番号

60/224956

(32) 優先日

平成12年8月11日 (2000.8.11)

(33) 優先権主張国

米国 (US)

(74) 代理人 100089705

弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)アミノ]-キノリン-3-カルボン酸アミド、及びアボリボタンパク質Bの分泌阻害方法

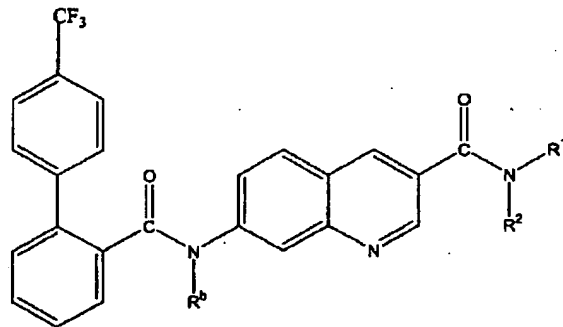
(57) 【要約】

法を提供する。

【課題】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を治療及び/又は予防するための化合物、医薬組成物及び方

【解決手段】アボタンパク質Bの分泌を阻害する式Iの化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、有効量のこれらの化合物又は組成物を患者に投与する工程を含む方法。

【化1】

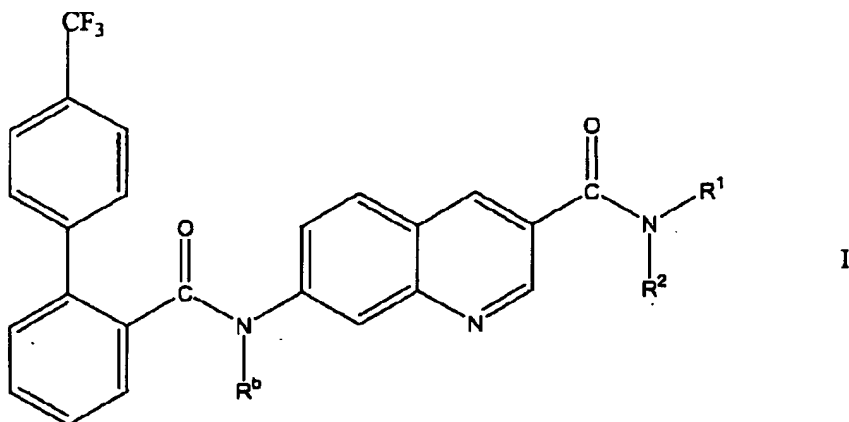


【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式 I の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は

該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

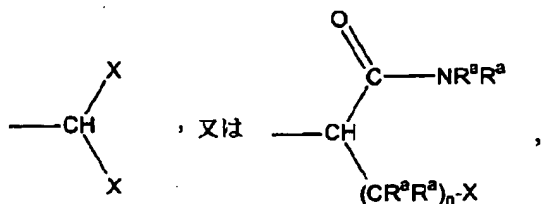
【化1】



(ここで、

各々の R^a 及び R^b は、独立に、水素又は C_1-C_8 アルキルであり；各々の n は、独立に、0、1、2又は3であり；各々の X は、独立に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又は置換ヘテロシクロアルキルであり； R^1 は水素又は C_1-C_8 アルキルであり；かつ R^2 は水素、 $-(CR^aR^a)_n-X$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 置換アルキル、

【化2】



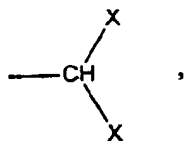
であるか、又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する窒素原子と共に、1ないし3個のヘテロ原子を含む3ないし7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。)

【請求項2】 R^b が水素である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R^b が水素であり、かつ R^1 が水素である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 R^b が水素であり； R^1 が水素であり； R^2 が

【化3】



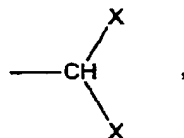
又は $-(CR^aR^a)_n-X$ であり；かつ各々の X が、独立に、アリール又はヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】アリールがフェニルであり、かつヘテロアリールがピリジルである請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 R^2 が $-(CR^aR^a)_n-X$ であり、各々の R^a が、独立に、メチル、エチル又は水素であり；かつ X がフェニル又はピリジル、である請求項4に記載の化合物。

【請求項7】 R^b が水素であり； R^1 が水素であり； R^2 が

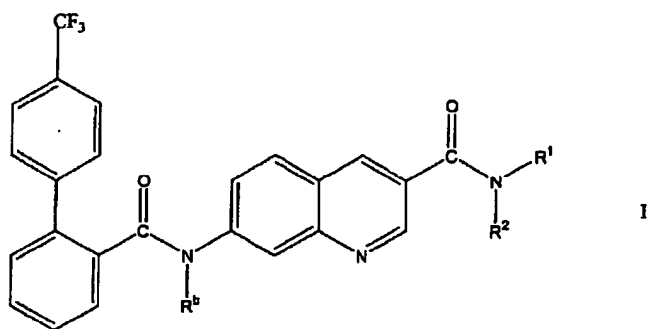
【化4】



であり、かつ各々の X が、独立に、フェニル又はピリジルである、請求項1に記載の化合物。

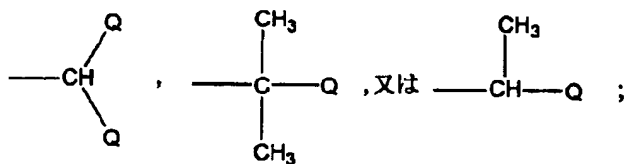
【請求項8】下記式 I の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【化5】



(ここで、
 R^b は水素であり； R^1 は水素であり； R^2 は水素、 C_1-
 C_8 アルキル、 $-(CH_2)_n-Q$ 、

【化6】



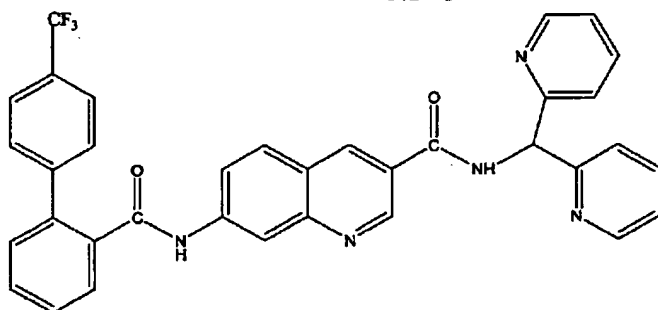
であって、各々のQは、独立に、フェニル、ピリジル、
 置換フェニル、置換ピリジル、シクロアルキル、又はヘ
 テロシクロアルキルであり；かつnは0、1、2、又は
 3である。）

【請求項9】Qが置換フェニル又は置換ピリジルであ

り、その置換基が $-OC_1-C_8$ アルキル、 C_1-C_8 アル
 キル又はハロゲンから選択される、請求項8に記載の化
 合物。

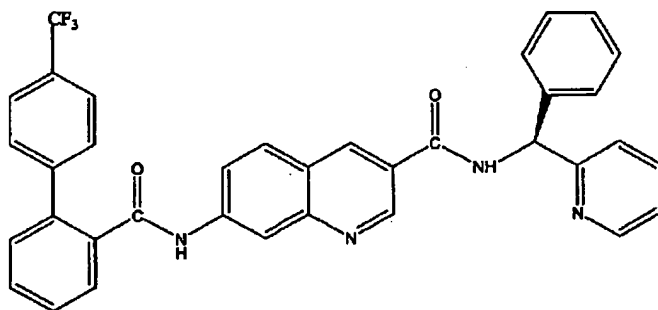
【請求項10】下記化合物。

【化7】



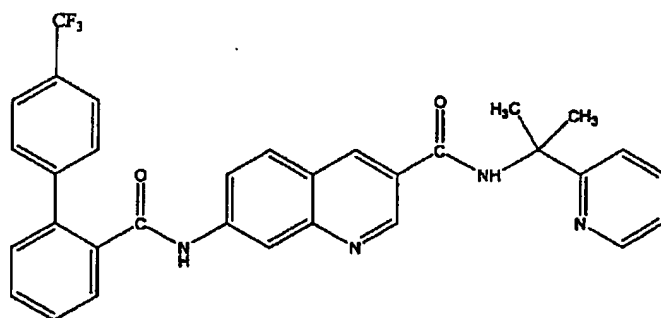
【請求項11】下記化合物。

【化8】



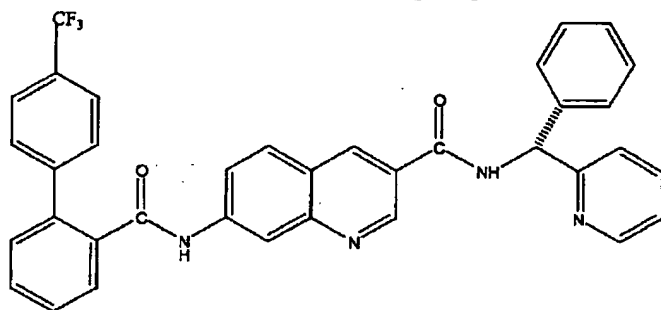
【請求項12】下記化合物。

【化9】



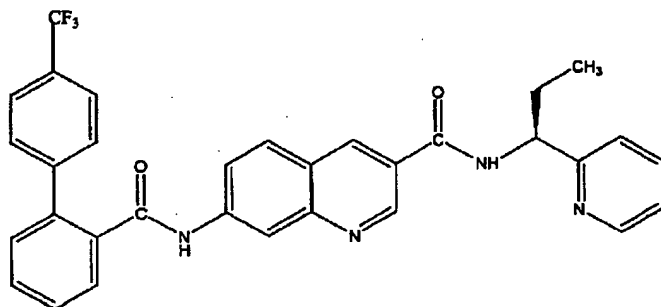
【請求項13】下記化合物。

【化10】



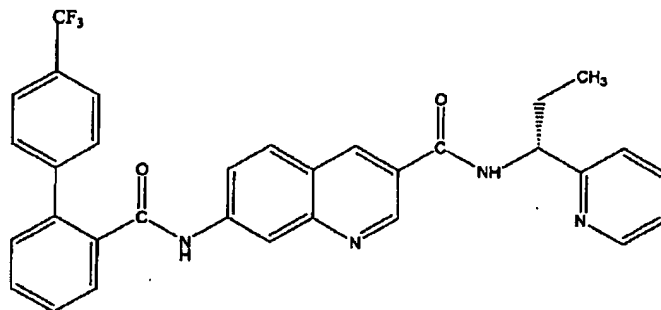
【請求項14】下記化合物。

【化11】



【請求項15】下記化合物。

【化12】



【請求項16】アテローム性硬化症の治療又は予防方法であって、アテローム性硬化症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項17】肥満症の治療又は予防方法であって、肥

満患者又は肥満になる危険性を伴う患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項18】高コレステロール血症の治療又は予防方法であって、高コレステロール血症を患うか、又は患う

危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項19】高脂血症の治療又は予防方法であって、高脂血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項20】高トリグリセリド血症の治療又は予防方法であって、高トリグリセリド血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項21】低アルファリボタンパク質血症の治療又は予防方法であって、低アルファリボタンパク質血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項22】肺炎の治療又は予防方法であって、肺炎を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項23】糖尿病の治療又は予防方法であって、糖尿病を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項24】糖尿病がインシュリン非依存性糖尿病(II型)である請求項23に記載の方法。

【請求項25】心筋梗塞の治療又は予防方法であって、心筋梗塞を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項26】発作の治療又は予防方法であって、発作を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項27】再狭窄の治療又は予防方法であって、再

狭窄を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項28】X症候群の治療又は予防方法であって、X症候群を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項29】アポリポタンパク質Bの分泌を阻害する方法であって、アポリポタンパク質Bの分泌の阻害を必要とする患者に、アポリポタンパク質B分泌阻害量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項30】ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質を阻害する方法であって、ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質の阻害を必要とする患者に、ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質阻害量の請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項31】請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項32】化合物：7-アミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル；又は7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸。

【請求項33】化合物：7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド、エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド、ビス-エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル

ポニル〕－アミノ〕－キノリン－３－カルボン酸（フェニル－ピリジン－２－イル－メチル）－アミド、エタンスルホネート；（Ｓ）－７－〔（４’－トリフルオロメチル－ピフェニル－２－カルボニル）－アミノ〕－キノリン－３－カルボン酸（フェニル－ピリジン－２－イル－メチル）－アミド；（Ｓ）－７－〔（４’－トリフルオロメチル－ピフェニル－２－カルボニル）－アミノ〕－キノリン－３－カルボン酸（フェニル－ピリジン－２－イル－メチル）－アミド、エタンスルホネート；（Ｓ）－７－〔（４’－トリフルオロメチル－ピフェニル－２－カルボニル）－アミノ〕－キノリン－３－カルボン酸（フェニル－ピリジン－２－イル－メチル）－アミド、ビス－エタンスルホネート；（Ｒ）－７－〔（４’－トリフルオロメチル－ピフェニル－２－カルボニル）－アミノ〕－キノリン－３－カルボン酸（フェニル－ピリジン－２－イル－メチル）－アミド；（Ｒ）－７－〔（４’－トリフルオロメチル－ピフェニル－２－カルボニル）－アミノ〕－キノリン－３－カルボン酸（フェニル－ピリジン－２－イル－メチル）－アミド、エタンスルホネート；もしくは７－〔（４’－トリフルオロメチル－ピフェニル－２－カルボニル）－アミノ〕－キノリン－３－カルボン酸（フェニル－ピリジン－２－イル－メチル）－アミド、ビス－エタンスルホネート、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項34】化合物：7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-カルバモイル-2-フェニル-エチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（カルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸プロピルアミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（2, 2, 2-トリフルオロ-エチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-メチル-1-フェニル-エチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸シクロペンチルアミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-フェニル-プロピル）-アミド；（R）-7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-フェニル-エチル）-アミド、エタンスルホネート；もしくは7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-

-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-フェニル-エチル)-アミド、エタンスルホネート、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

〔請求項 35〕化合物：7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；(R)-7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；(R)-7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド、エタンスルホネート；(S)-7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；(S)-7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミドエタンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド、エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド、エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド、エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸エチルアミド、エタンスルホネート；もしくは7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸ブチルアミド、エタンスルホネート、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項36】化合物：7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（チオフェン-2-イルメチル）-アミド、エタンスルホネート；7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル）-アミド；（S）-7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-ピリジン-2-イル-エチル）-アミド；（R）-7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-

ピリジン-2-イル-エチル)-アミドエタンスルホネート; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミドエタンスルホネート; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-クロロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-メチルベンジルアミド; もしくは7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロプロピルメチル-アミド、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項37】化合物: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-フルオロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸イソプロピル-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンズヒドリル-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロプロピルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[1-(4-フルオロフェニル)-エチル]-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-メチルベンジルアミド; もしくは7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項38】化合物: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-クロロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2-

フルオロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-フルオロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2-メチルベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2-クロロベンジルアミド; 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(ピリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド; 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(モルホリン-4-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ジエチルアミド; もしくは4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(ピリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項39】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を治療又は予防するためのキットであって:

a) 請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む第1医薬組成物、

b) アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な第2化合物を含む第2医薬組成物; 及び

c) 該第1及び第2組成物を収容するための容器、を含むキット。

【請求項40】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防方法であって、アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を患うか、又は患う危険性のある患者に、治療上有効な量の請求項1に記載の化合物、そ

これらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を、アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1種類の追加化合物と組み合わせて投与する工程を含む方法。

【請求項41】追加化合物がHMG-C α レダクターゼ阻害剤である請求項40に記載の方法。

【請求項42】追加化合物がMTP阻害剤である請求項40に記載の方法。

【請求項43】追加化合物がHMG-C α シクターゼ阻害剤である請求項40に記載の方法。

【請求項44】追加化合物がACAT阻害剤である請求項40に記載の方法。

【請求項45】追加化合物がCETP阻害剤である請求項40に記載の方法。

【請求項46】追加化合物がリパーゼ阻害剤である請求項40に記載の方法。

【請求項47】追加化合物がグルコシダーゼ阻害剤である請求項40に記載の方法。

【請求項48】請求項1に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩、及びアテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1種類の追加化合物を含む医薬組成物。

【請求項49】追加化合物がHMG-C α レダクターゼ阻害剤である請求項48に記載の組成物。

【請求項50】追加化合物がMTP阻害剤である請求項48に記載の組成物。

【請求項51】追加化合物がHMG-C α シクターゼ阻害剤である請求項48に記載の組成物。

【請求項52】追加化合物がACAT阻害剤である請求項48に記載の組成物。

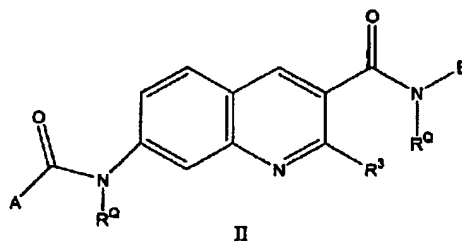
【請求項53】追加化合物がCETP阻害剤である請求項48に記載の組成物。

【請求項54】追加化合物がリパーゼ阻害剤である請求項48に記載の組成物。

【請求項55】追加化合物がグルコシダーゼ阻害剤である請求項48に記載の組成物。

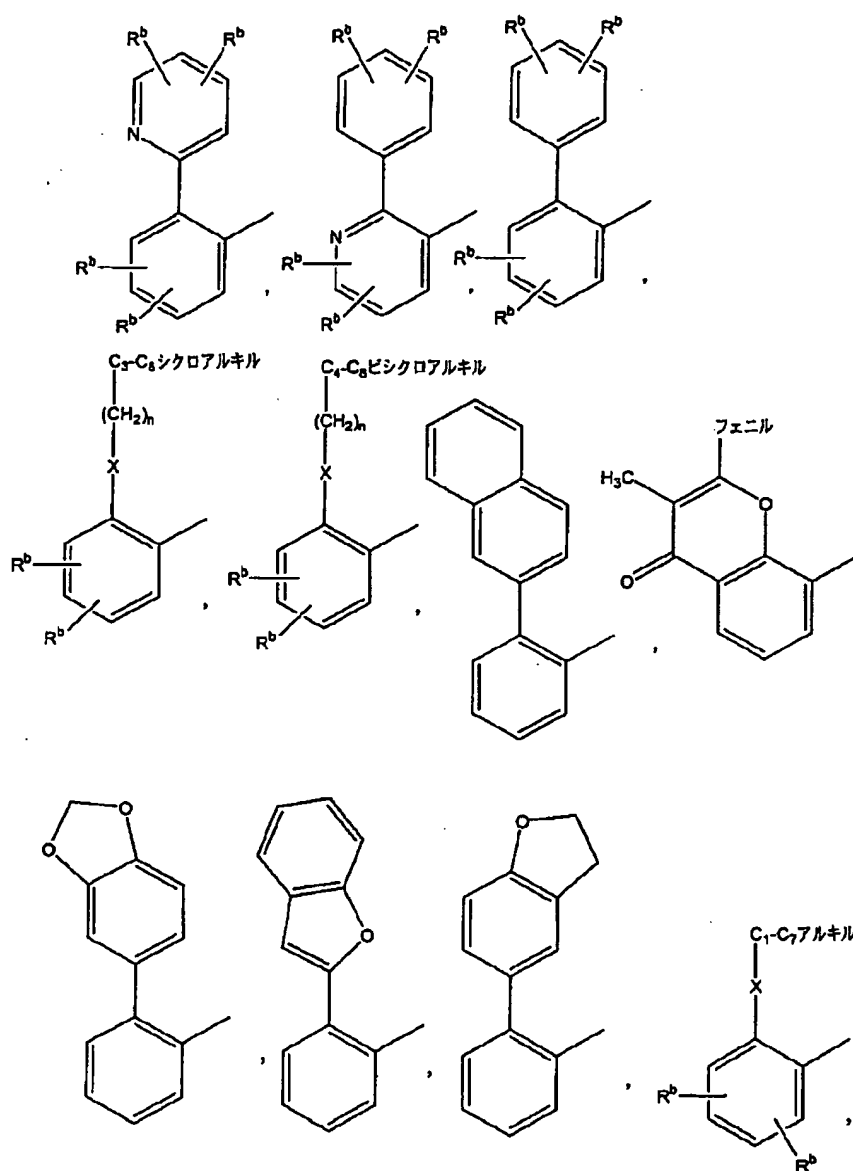
【請求項56】下記式IIの化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【化13】

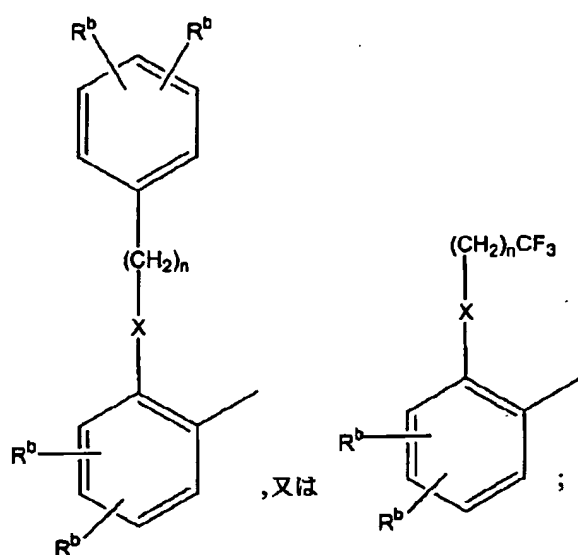


(ここで、
各々のR³は、独立に、水素又はC₁-C₆アルキルであり；
各々のR⁴は、独立に、水素又はC₁-C₆アルキルであり；
Aは

【化14】

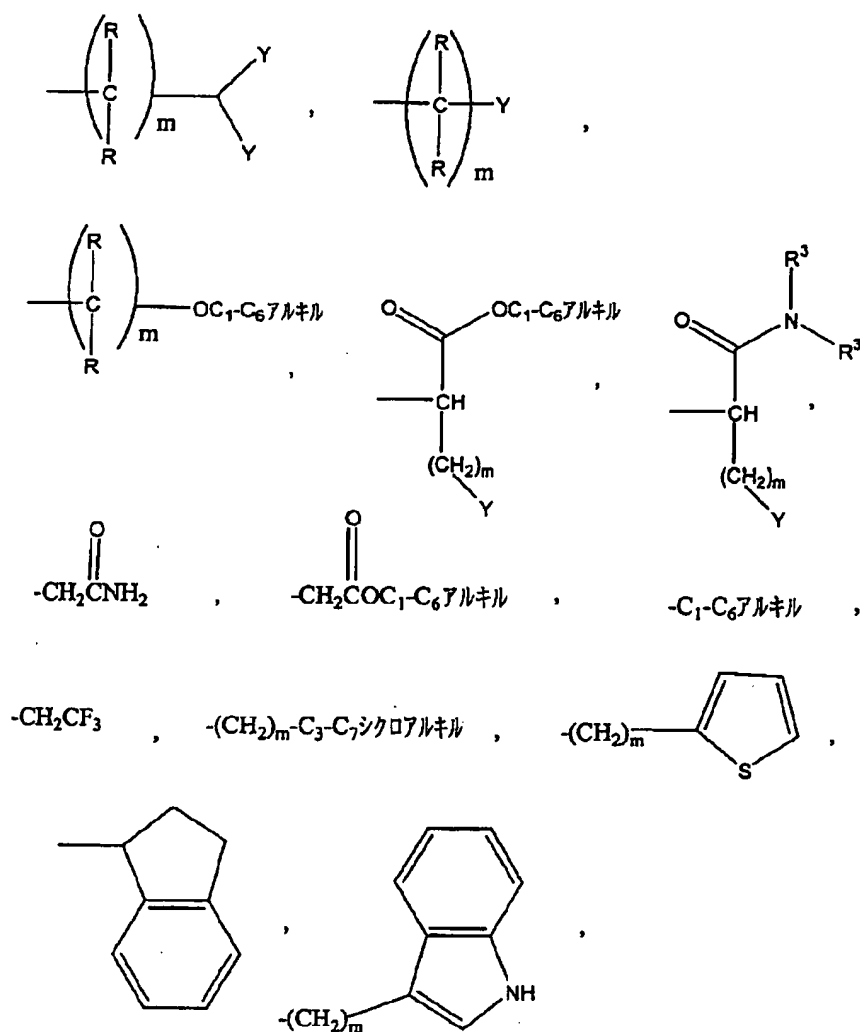


【化15】



であり；XはO又はSであり；nは0ないし6であり；
各々の R^b は、独立に、水素、 $-CF_3$ 、 $-OC_1-C_6$ アルキル、ハロ、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_6$ アルキル、フェニ

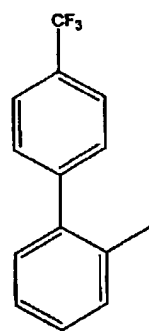
ル、又は $-C_1-C_6$ アルキルであり；Bは水素、
【化16】



であるか、又はB及びR^qは、それらが結合する窒素原子と共に、1ないし3個のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル環を形成し；各々のRは、独立に、水素又はC₁-C₆アルキルであり；各々のYは、独立に、フェニル、置換フェニル、ピリジル又は置換ピリジルであり、ここで、あらゆる置換基は-CF₃、ハロ、-OC₁-C₆アルキル、又は-C₁-C₆アルキルから独立に選択され；かつmは0ないし5である。）

【請求項57】Aが

【化17】



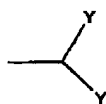
である請求項56に記載の化合物。

【請求項58】各々のR^qが水素である請求項56に記載の化合物。

【請求項59】R³が水素である請求項56に記載の化合物。

【請求項60】Bが

【化18】



であり、かつ各々Yが、独立に、フェニル又はピリジルである請求項56に記載の化合物。

【請求項61】化合物：7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[ビス-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンジル-エチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(3-フェニル-プロピル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチル-ピリジン-2-イル-メチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸フェネチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸フェニルアミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-メチル-3-フェニル-プロピル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸インゲン-1-イルアミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(3,3-ジフェニル-プロピル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[2-(1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(4-フェニル-ブチル)-アミド；[R]-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル-メチル]-アミド；[S]-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル-メチル]-アミド；2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド；[S]-2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-

カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；[R]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；[R]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[S]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；[R]-7-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[2-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[S]-7-[(2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；[R]-7-[(2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[(2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；[R]-7-[(2-p-トリル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[(2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[(2-(4-tert-ブチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[(2-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[(2-(4-エチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；7-[(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；7-[(ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；7-[(ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリ

(1-ビリジンを2-イル-プロピル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-プロピル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-プロピル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-プロピル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-プロピル)-アミド; 7-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロペンチルエトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-[3-メトキシ-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-[3-メトキシ-2-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロブチルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロペンチルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミ

ノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 2-ヘキシルオキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルエトキシ-3-メチル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド; 2-メチル-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ビリジンを2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-エチル)-アミド; 2-メチル-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビリジンを3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-エチル)-アミド; 2-エチル-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ビリジンを2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-エチル)-アミド; 2-エチル-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビリジンを3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-エチル)-アミド; 7-{[6-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビリジンを3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-エチル)-アミド; 7-[6-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-エチル)-アミド; 7-[3-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ビリジンを2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-エチル)-アミド; 7-[3,5-ジメチル-2-(5-トリフルオロメチル-ビリジンを2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イル-エチル)-アミド; 7-(3-クロロ-2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジンを2-イル-メチル)-アミド、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項62】アテローム性硬化症の治療又は予防方法であって、アテローム性硬化症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項63】肥満症の治療又は予防方法であって、肥満患者又は肥満になる危険性を伴う患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性

体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項64】高コレステロール血症の治療又は予防方法であって、高コレステロール血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項65】高脂血症の治療又は予防方法であって、高脂血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項66】高トリグリセリド血症の治療又は予防方法であって、高トリグリセリド血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項67】低アルファリボタンパク質血症の治療又は予防方法であって、低アルファリボタンパク質血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項68】脾炎の治療又は予防方法であって、脾炎を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項69】糖尿病の治療又は予防方法であって、糖尿病を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項70】糖尿病がインシュリン非依存性糖尿病（II型）である請求項69に記載の方法。

【請求項71】心筋梗塞の治療又は予防方法であって、心筋梗塞を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項72】発作の治療又は予防方法であって、発作を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効

な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項73】再狭窄の治療又は予防方法であって、再狭窄を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項74】X症候群の治療又は予防方法であって、X症候群を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項75】アポリボタンパク質Bの分泌を阻害する方法であって、アポリボタンパク質Bの分泌の阻害を必要とする患者に、アポリボタンパク質B分泌阻害量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項76】ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質を阻害する方法であって、ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質の阻害を必要とする患者に、ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質阻害量の請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法。

【請求項77】請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項78】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を治療又は予防するためのキットであって：

a) 請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む第1医薬組成物、

b) アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な第2化合物を含む第2医薬組成物；及び
c) 該第1及び第2組成物を収容するための容器、を含

むキット。

【請求項79】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防方法であって、アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を患うか、又は患う危険性のある患者に、治療上有効な量の請求項56に記載の化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を、アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1種類の追加化合物と組み合わせて投与する工程を含む方法。

【請求項80】請求項56に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩、及びアテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1種類の追加化合物を含む医薬組成物。

【請求項81】化合物：7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S-（ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S-（ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-R-（ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-R-（ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド、又はそれらの製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、アポリボタンパク質Bの分泌を阻害する化合物、及びアテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症（hypoalphalipoproteinemia）、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を治療及び／又は予防する方法に関する。また、本発明は、アポリボタンパク質Bの分泌を減少させ、及び／又はミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質（microsomal triglyceride transfer protein）を阻害する方法にも関する。

【0002】

【従来の技術】ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質（MTP）はトリグリセリド、コレステリルエステル及びリン脂質の輸送を触媒し、MTPはアポリボタンパク質B（apoB）を含むリボタンパク質のアセンブリーに関する。apoBを含むリボタンパク質の例には、リボタンパク質（a）[Lp（a）]、低密度リボタンパク質（LDL）、及びLDLの前駆体である超低密度リボタンパク質（VLDL）が含まれる。apoBを含む化合物はアテローム性動脈硬化病変の形成に寄与することが知られている。

【0003】MTPが直接的な役割を果たす注目すべき疾患は無βリボタンパク質血症である。この疾患は、apoBを含有する血漿リボタンパク質が事実上存在しないことを特徴とする。例えば、血漿トリグリセリド濃度は数mg/dlという低さである可能性があり、血漿コレステロール濃度（level）はしばしば僅かに20-45mg/dlである。興味深いことに、無βリボタンパク質血症を患う患者の剖検により、これらの患者にはアテローム性動脈硬化が無いことが明らかとなる。近年、この疾患がMTP遺伝子の欠損によって生じることが発見されている。

【0004】MTP及び／又はapoBの分泌を阻害する化合物は、アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療及び／又は予防において有用である。MTP及び／又はapoBの分泌の阻害により、典型的には、apoBを含む化合物の血漿濃度が低下する。

【0005】肥満症の治療において、主な治療目標の1つは食欲の制御によるカロリー摂取の抑制である。実用的な食欲の制御を達成するため、多くの治療措置、例えば、ポジティブな求心性情報を阻害するか、又は阻害性の求心性情報を増強する末梢薬の使用を含む、特定の中核及び末梢生物心理学的系を標的とする方法論の使用が出現している。そのようなものとして、これらの薬物は腸内の化学受容体を刺激し、又は腸神経叢に位置する神

経伝達物質のネットワークを介して胃腸機能を調節する。他の薬物は、血液中で代謝調節因子を模倣し、もしくはその代理機能を果たすか、酸化的肝代謝を変化させるか、代謝的満腹シグナルを調整するか、又はアミノ酸プロファイルを修正することができる。最後に、薬物はエネルギー代謝を反映するステロイド濃度に影響を及ぼし、それがニューロンの機能、例えば、室傍核内のアドレナリン受容体の副腎皮質ホルモン上方調節に影響を及ぼすことがある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】一般には、消化又は脂質吸収に影響を及ぼす薬物が脳に到達する栄養情報のタイミング及びパターンを変化させることが期待できる。脳内では、薬物は、様々な特定部位で幾つかの神経伝達物質及び神経調節物質を介して食欲を変化させるものと信じられている；しかしながら、食欲の発現に対する中枢の神経化学活性の影響は複雑であり、かつ異なる部位及び受容体間での多くの相互作用が関与し、その結果、摂食行動の大きさ、方向性及び質のシフトが生じる。

【0007】データ及び直接観察に基づいて多くの説得力のある理論が進展してはいるが、食物摂取の制御の生理は十分には理解されておらず、安全かつ有効な食欲制御薬の開発における関心は高いままである。例えば、Kissilev et al., Ann. Rev. Nutr., 2:371-418 (1981) 及び Russek, et al., Appetite, 2:137-143 (1981) を参照のこと。

【0008】肥満症の治療に対する従来の治療アプローチでは、伝統的にエネルギー摂取の制御に焦点が当てられている。あいにくのことに、今では、カロリー摂取の緩和が体重の減少に最初には有効であるものの、そのような措置が長期にわたって特に有効ではないことが徐々に認識されている。それに応じて、カロリー消費の厳密な観察をそれほど必要としない代わりの方策が開発されており、これには消化管からの食事脂肪の吸収を変化させる薬剤の使用が含まれる。

【0009】摂取された脂質の胃腸での消化及び吸収は幾つかの工程からなる。胃内でバルクの脂肪が分散して微細に乳化した液滴となった後、脂肪酸エステルが酵素的に、部分的には胃内での胃リパーゼの作用によってではあるが、主としては小腸上部で膵臓リパーゼによって加水分解される。近年、特定の膵臓リパーゼ阻害剤、例えばオルリスタット (orlistat)、に関する研究により、そのような阻害剤での治療が肥満症の治療において期待し得るものであることが示されている。しかしながら、肥満症の遺伝的成分及びライフスタイル習慣の維持に関わる心理学的因子の複雑性を考慮すると、体重の維持及び肥満症関連合併症の減少におけるそのような薬物の長期間の効力は未知である。したがって、代替治療措置の識別が依然として望まれる。

【0010】肥満症の治療は、糖尿病、末梢血管疾患、

高血圧等を含む二次障害を減少させるための重要な治療目標でもある。食事脂質は重要なカロリー源を代表するものであり、脂質の吸収を低下させる治療アプローチには、例えば、脂質の摂取、消化又は吸収の減少が含まれ得る。食事脂質が吸収されるためには、まず加水分解によってモノアクリルグリセリド及び遊離脂肪酸に変換されなければならない。リパーゼ阻害剤によるこのトリグリセリドの加水分解性開裂の阻害によりモノアクリルグリセリド及び遊離脂肪酸の吸収の低下が生じ、これが脂肪の消費の低下と、それに伴う、それらに関連する異常の減少及び防止につながる。

【0011】一側面において、本発明は、本発明の化合物又は本発明の化合物と1種類以上の追加の抗肥満薬との組み合わせを用いる、肥満症の治療又は予防を必要とする患者における肥満症の治療又は予防方法を提供する。

【0012】また、本発明は、本発明の化合物又は本発明の化合物と1種類以上の追加の抗肥満薬との組み合わせを用いる、腸脂肪吸収の減少を必要とする患者における腸脂肪吸収を減少させる方法をも提供する。

【0013】また、本発明は、本発明の化合物又は本発明の化合物と1種類以上の追加の抗肥満薬との組み合わせを用いる、食物摂取の減少を必要とする患者における食物摂取を減少させる方法をも提供する。

【0014】糖タンパク質アポリポタンパク質(a)、[apo(a)]、は肝細胞によって合成及び分泌され、ヒトにおいては、大部分がLDLと会合してLp(a)と呼ばれるハイブリッド・リポタンパク質の形態で循環する。apo(a)とLDLの主要タンパク部分、すなわち、アポリポタンパク質B100(apoB100)との会合には、apo(a)における1つの不對システイン残基からapoB100の最外(extreme)カルボキシル末端におけるコンプリメンタリ(complementary)不對システイン残基への共有結合が介在する。

【0015】このリポタンパク質種の生物学における関心は、ヒトにおけるLp(a)の血漿濃度の増加がアテローム動脈硬化性の心臓及び血管疾患の危険性の増加に伴うという観察によって駆り立てられる。しかしながら、Lp(a)濃度の低下は、LDL濃度の低下に有効である様々な従来の方法がそれほど有効ではないか、又はLp(a)の低下レベルと一致しないため、問題があることが立証されている。例えば、ネオマイシンは、単独で、又はナイアシンとの組み合わせで、数週間ないし数年間にわたって投与されるとき、Lp(a)濃度の低下に有効であることが報告されている。Spinler, et al., J. Ann. Pharmacother., 28: 343 (1994) を参照のこと。

【0016】あるいは、アンジオテンシン変換酵素阻害剤であるフォシノプリルの経口投与は、治療の12週間後にLp(a)濃度を低下させることが示されている；

しかしながら、Lp(a)の低下は腎臓機能の改善を示す患者においてのみ顕著であり、したがって、フォシノプリルのLp(a)減少能力は単に改善された腎臓機能の間接的な結果に起因する可能性がある。Keilani, et al., Ann. Inter. Med., 118:246 (1993)を参照のこと。

【0017】加えて、特定のステロイドホルモン、例えばエストロゲン、はLp(a)濃度を下方調節することが知られている。例えば、Frazer, et al., Nature Genet., 9: 424 (1995)を参照のこと。しかしながら、エストロゲン治療単独には子宮内膜癌の危険性の増加に伴い、このため、エストロゲンは通常プロゲステロンと組み合わせて投与される。このエストロゲン/プロゲステロンの組み合わせを用いる短期間の治療はLp(a)濃度を低下させるのに有効な治療方策ではあるが、長期間の治療、すなわち、6ヶ月以上ではエストロゲン単独での治療について観察されるものと同程度の阻害の減少を生じない。Soma, et al., Arch. Internal. Med., 153: 1462 (1993)、及び Soma, et al., Chem. Phys. Lipids, 345, 67 (1994)を参照のこと。

【0018】さらに、LDLアフェレーシスがLp(a)濃度を低下させるのに有効な手段であることが示されている。Koizumi, et al., Atherosclerosis, 100: 65 (1993)を参照のこと。しかしながら、アフェレーシスは週毎の治療を必要とする侵襲性アプローチであり、したがって、選り抜きの治療とはみなされない。したがって、血漿Lp(a)濃度、又はLp(a)前駆体の形成を減少させる改良法には、例えばアテローム性硬化症、心筋梗塞、発作、冠状動脈バイパス手術又は血管形成術後の再狭窄等を含む、高ベータリポタンパク質血症から生じる状態及び疾患の治療における有用性がある。

【0019】Lp(a)の血中濃度を支配する正確な機構は現時点では未知であるが、Lp(a)濃度が異化ではなく合成のレベルで調節されることを示唆する証拠が存在する。したがって、VLDL及びapoBの肝臓分泌を阻害することでapoBの分泌前分解とそれに伴う

肝臓apoB濃度の減少が生じることが知られており、各Lp(a)粒子がapoBに結合するapo(a)の1つのコピーを含むことから、apoB分泌/MTPの投与による肝臓apoBの濃度の減少によって分泌されるLp(a)の減少が生じ、したがって、血中Lp(a)濃度の減少が生じるものと信じられている。

【0020】糖尿病及び関連疾患の治療には、歴史的に、食事習慣の修正、栄養摂取の制御による、又は炭水化物消化酵素の阻害剤を用いる薬理的な、摂取された消化可能な炭水化物の量の減少が含まれていた。複合炭水化物が吸収されるためには、まずグルコシダーゼ的作用によってそれらのそれぞれの単糖に代謝されなければならない。このグルコシダーゼによる複合炭水化物の代謝の阻害により炭水化物の消化の減少又は遅延が生じ、その結果、グルコースの吸収の減少及び、例えば高血糖症、高インシュリン血症、高トリグリセリド血症等を含む、糖尿病合併症の発症が遅延又は防止される。

【0021】“X症候群”として知られる異常は、インシュリン耐性を特徴とし、肥満症、高血圧症、トリグリセリド含有VLDLの循環濃度の増加、及びHDLコレステロールの減少の二次的な異常を伴う可能性のある代謝疾患である。したがって、この状態は、とりわけ、高脂血症、アテローム性動脈硬化及び冠状動脈疾患の危険性の増加を伴うことが示されている。例えば、D.N. Brindley, et al., Progress in Obesity Research, 7:505-510 (1996)を参照のこと。

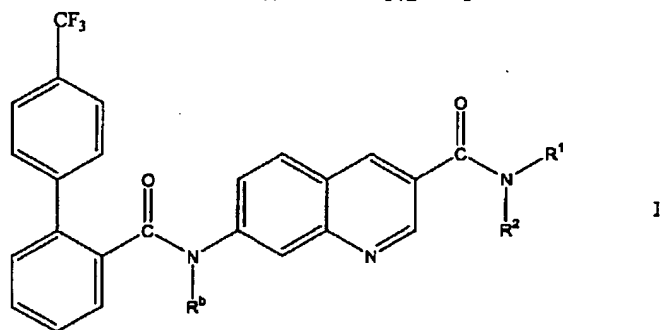
【0022】幾つかのアポリポタンパク質B分泌阻害剤及び/又はMTP阻害剤が共通に譲渡されている米国特許第 5,919,795 号及びPCT公開 WO 98/23593 に開示されている。

【0023】

【課題を解決するための手段】本発明は下記式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を提供する。

【0024】

【化19】



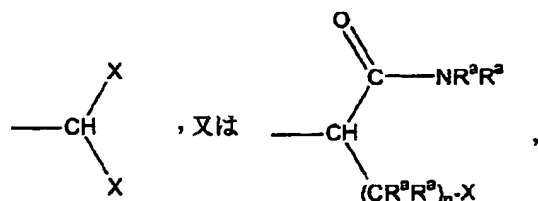
【0025】(ここで、
各々のR^a及びR^bは、独立に、水素又はC₁-C₈アルキ

ルであり；各々のnは、独立に、0、1、2又は3であり；各々のXは、独立に、アリール、置換アリール、ヘ

テロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又は置換ヘテロシクロアルキルであり； R^1 は水素又は C_1-C_8 アルキルであり；かつ R^2 は水素、 $-(CR^aR^a)_n-X$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 置換アルキル、

【0026】

【化20】



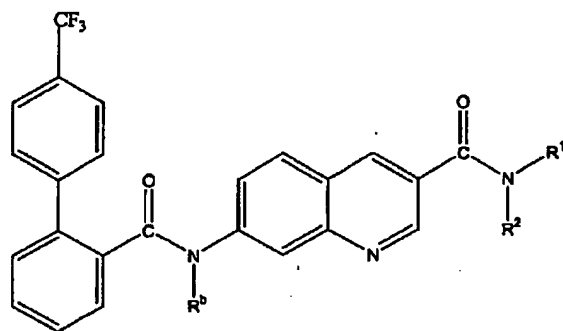
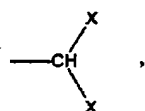
【0027】であるか、又は R^1 及び R^2 は、それらが結合する窒素原子と共に、1ないし3個のヘテロ原子を含む3ないし7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。）式Iの化合物の好ましい態様においては、 R^b は水素である。

【0028】式Iの化合物の別の好ましい態様においては、 R^b が水素であり、かつ R^1 が水素である。式Iの化合物の別の好ましい態様においては、

R^b が水素であり； R^1 が水素であり； R^2 が

【0029】

【化21】



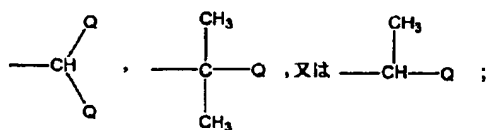
I

【0036】(ここで、

R^b は水素であり； R^1 は水素であり； R^2 は水素、 C_1-C_8 アルキル、 $-(CH_2)_n-Q$ 、

【0037】

【化24】



【0038】であって、各々のQは、独立に、フェニ

【0030】又は $-C(R^aR^a)_n-X$ であり；かつ各々のXが、独立に、アリール又はヘテロアリールである。式Iの化合物の好ましい態様においては、Xがアリールもしくはヘテロアリールであるとき、アリール基がフェニルであり、かつヘテロアリール基がビリジルである。

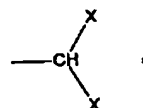
【0031】式Iの化合物の別の好ましい態様においては、 R^2 が $-C(R^aR^a)_n-X$ であり、各々の R^a が、独立に、メチル、エチル又は水素であり；かつXがフェニル又はビリジルである。

【0032】式Iの化合物の別の好ましい態様においては、

R^b が水素であり； R^1 が水素であり； R^2 が

【0033】

【化22】



【0034】であり、かつ各々のXが、独立に、フェニル又はビリジルである。下記式Iの化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩も提供される。

【0035】

【化23】

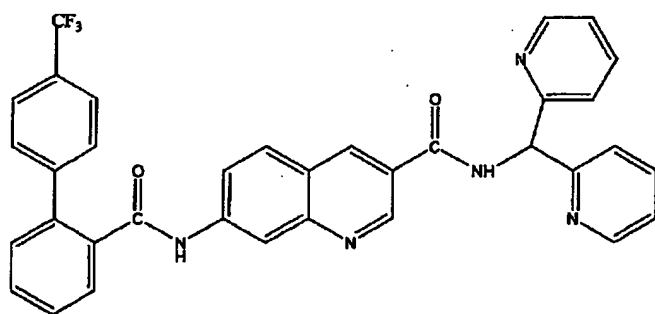
ル、ビリジル、置換フェニル、置換ビリジル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；かつnは0、1、2、又は3である。）

式Iの化合物の好ましい態様においては、Qが置換フェニル又は置換ビリジルであるとき、それらの置換基は $-OC_1-C_8$ アルキル、 C_1-C_8 アルキル又はハロゲンから選択される。

【0039】本発明は下記化合物を提供する。

【0040】

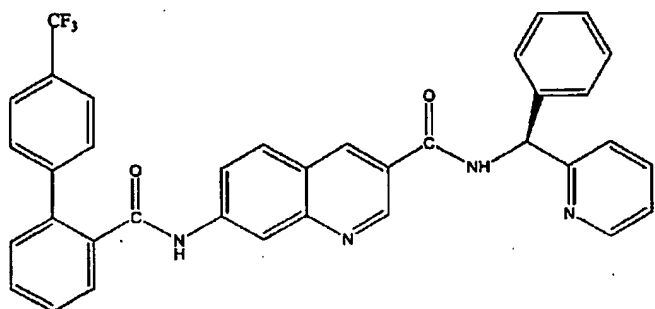
【化25】



【0041】本発明は下記化合物を提供する。

【化26】

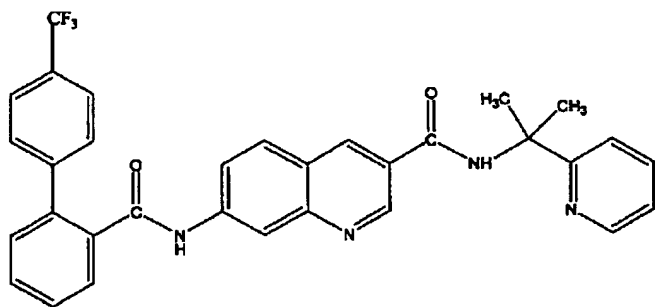
【0042】



【0043】本発明は下記化合物を提供する。

【化27】

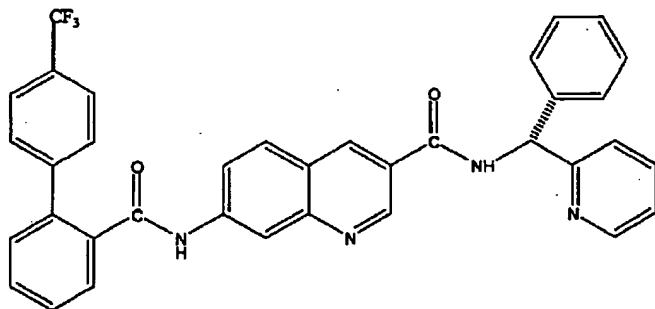
【0044】



【0045】本発明は下記化合物を提供する。

【化28】

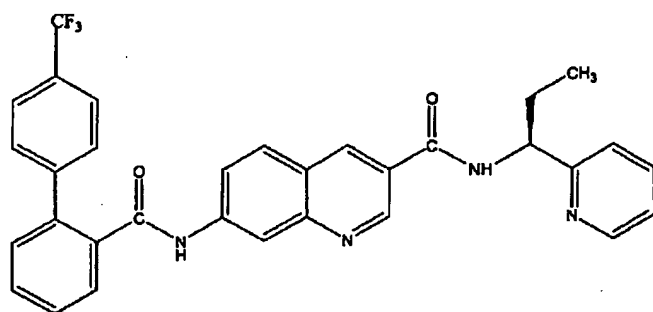
【0046】



【0047】本発明は下記化合物を提供する。

【化29】

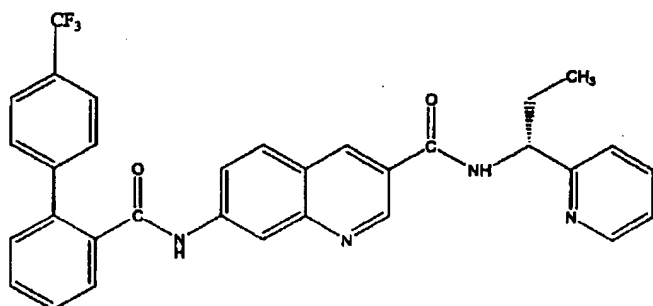
【0048】



【0049】本発明は下記化合物を提供する。

【化30】

【0050】



【0051】アテローム性硬化症の治療又は予防方法であって、アテローム性硬化症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0052】肥満症の治療又は予防方法であって、肥満患者又肥満になる危険性を伴う患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0053】高コレステロール血症の治療又は予防方法であって、高コレステロール血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0054】高脂血症の治療又は予防方法であって、高脂血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0055】高トリグリセリド血症の治療又は予防方法であって、高トリグリセリド血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロド

ラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0056】低アルファリポタンパク質血症の治療又は予防方法であって、低アルファリポタンパク質血症を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0057】肺炎の治療又は予防方法であって、肺炎を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0058】糖尿病の治療又は予防方法であって、糖尿病を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0059】糖尿病の治療方法の好ましい態様においては、糖尿病はインシュリン非依存性糖尿病(II型)である。心筋梗塞の治療又は予防方法であって、心筋梗塞を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供さ

れる。

【0060】発作の治療又は予防方法であって、発作を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0061】再狭窄の治療又は予防方法であって、再狭窄を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0062】X症候群の治療又は予防方法であって、X症候群を患うか、又は患う危険性を有する患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0063】アポリポタンパク質Bの分泌を阻害する方法であって、アポリポタンパク質Bの分泌の阻害を必要とする患者に、アポリポタンパク質B分泌阻害量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0064】ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質を阻害する方法であって、ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質の阻害を必要とする患者に、ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質阻害量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む方法も提供される。

【0065】式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物も提供される。

【0066】本発明は化合物：7-アミノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（ジピリジン-2-イル-メチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（ジピリジン-2-イル-メチル）-アミド、エタンスルホネート；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（ジピ

リジン-2-イル-メチル）-アミド、ビス-エタンスルホネート；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（フェニル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（フェニル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミド、エタンスルホネート；(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（フェニル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミド；(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（フェニル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミド、エタンスルホネート；(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（フェニル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミド、ビス-エタンスルホネート；(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（フェニル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミド；(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（フェニル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミド、エタンスルホネート；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（1-カルバモイル-2-フェニル-エチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（カルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（2, 2, 2-トリフルオロ-エチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（1-メチル-1-フェニル-エチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（シクロペンチル）-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（1-フェニル-アロピル）-アミド；(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（1-フェニル-エチル）-アミド、エ

タンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-
 ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-
 カルボン酸(1-フェニル-エチル)-アミド、
 エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-
 ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-
 カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-
 アミド；(R)-7-〔(4'-トリフルオロメチル-
 ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-
 カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-
 アミド；(R)-7-〔(4'-トリフルオロメチル-
 ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-
 カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-
 アミド、エタンスルホネート；(S)-7-
 〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-
 ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；(S)-7-
 〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-
 ピリジン-2-イル-プロピル)-アミドエタンスル
 ホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェ
 ニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カル
 ボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミ
 ド、エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロ
 メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノ
 リン-3-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-
 アミド、エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフル
 オロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミ
 ノ〕-キノリン-3-カルボン酸(2-ピリジン-2-
 イル-エチル)-アミド、エタンスルホネート；7-
 〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸エチル
 アミド、エタンスルホネート；7-〔(4'-トリフル
 オロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕
 -キノリン-3-カルボン酸ブチルアミド、エタンスル
 ホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェ
 ニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カル
 ボン酸(チオフエン-2-イルメチル)-アミド、エ
 タンスルホネート；7-〔(4'-トリフルオロメチル-
 ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-
 3-カルボン酸(1-メチル-1-ピリジン-2-イル-
 エチル)-アミド；(S)-7-〔(4'-トリフル
 オロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミ
 ノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-
 イル-エチル)-アミド；(R)-7-〔(4'-トリ
 フルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミ
 ノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-
 イル-エチル)-アミドエタンスルホネート；7-
 〔(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-
 ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；7-〔(4'-

ートリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-
 -アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン
 -2-イル-エチル)-アミドエタンスルホネート; 7-
 [(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸アミ
 ド; 7-[(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル-
 2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン
 酸ベンジルアミド; 7-[(4'-ートリフルオロメチル
 -ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン
 -3-カルボン酸4-メトキシ-ベンジルアミド; 7-
 [(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-クロ
 ロ-ベンジルアミド; 7-[(4'-ートリフルオロメ
 チル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノ
 リン-3-カルボン酸4-メチル-ベンジルアミド; 7-
 [(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロ
 プロピルメチル-アミド; 7-[(4'-ートリフルオ
 ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
 キノリン-3-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミ
 ド; 7-[(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル-
 2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン
 酸イソプロピル-アミド; 7-[(4'-ートリフルオロ
 メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キ
 ノリン-3-カルボン酸ベンズヒドリル-アミド; 7-
 [(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロ
 プロピルアミド; 7-[(4'-ートリフルオロメチル
 -ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-
 3-カルボン酸[1-(4-フルオロ-フェニル)-エ
 チル]-アミド; 7-[(4'-ートリフルオロメチル
 -ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-
 3-カルボン酸3-メチル-ベンジルアミド; 7-
 [(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-メ
 トキシ-ベンジルアミド; 7-[(4'-ートリフルオロ
 メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キ
 ノリン-3-カルボン酸3-クロロ-ベンジルアミド;
 7-[(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル-2-
 カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2
 -フルオロ-ベンジルアミド; 7-[(4'-ートリフル
 オロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
 キノリン-3-カルボン酸3-フルオロ-ベンジルア
 ミド; 7-[(4'-ートリフルオロメチル-ビフェニル
 -2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン
 酸2-メチル-ベンジルアミド; 7-[(4'-ートリ
 フルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミ
 ノ]-キノリン-3-カルボン酸2-メトキシ-ベンジ
 ルアミド; 7-[(4'-ートリフルオロメチル-ビフェ
 ニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カル

ルボン酸2-クロロベンジルアミド; 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド; 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(モルホリン-4-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ジエチルアミド; 及び4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(ピペリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を提供する。

【0067】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、及びX症候群を治療又は予防するためのキットであって:

a) 式Iの化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む第1医薬組成物、

b) アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な第2化合物を含む第2医薬組成物; 及び

c) 該第1及び第2組成物を収容するための容器、を含むキットも提供される。

【0068】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防方法であって、アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を患うか、又は患う危険性のある患者に、治療上有効な量の式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を、アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1種類の追加化合物と組み合わせて投与する工程を含む方法も提供される。

【0069】この方法の好ましい態様においては、追加化合物はHMG-CoAレダクターゼ阻害剤である。この方法の別の好ましい態様においては、追加化合物はMTTP阻害剤である。

【0070】この方法の別の好ましい態様においては、追加化合物はHMG-CoAシンターゼ阻害剤である。この方法の別の好ましい態様においては、追加化合物はACAT阻害剤である。

【0071】この方法の別の好ましい態様においては、追加化合物はCETP阻害剤である。この方法の別の好ましい態様においては、追加化合物はリパーゼ阻害剤である。

【0072】この方法の別の好ましい態様においては、追加化合物はグルコシダーゼ阻害剤である。式Iの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩、並びにアテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1種類の追加化合物を含む医薬組成物も提供される。

【0073】好ましい組成物においては、追加化合物はHMG-CoAレダクターゼ阻害剤である。別の好ましい組成物においては、追加化合物はMTTP阻害剤である。

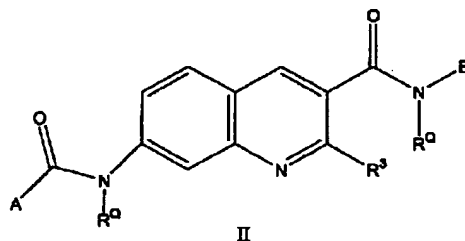
【0074】好ましい組成物においては、追加化合物はHMG-CoAシンターゼ阻害剤である。別の好ましい組成物においては、追加化合物はACAT阻害剤である。

【0075】別の好ましい組成物においては、追加化合物はCETP阻害剤である。別の好ましい組成物においては、追加化合物はリパーゼ阻害剤である。別の好ましい組成物においては、追加化合物はグルコシダーゼ阻害剤である。

【0076】本発明は、下記式IIの化合物、それらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩及びプロドラッグ、並びに該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩も提供する。

【0077】

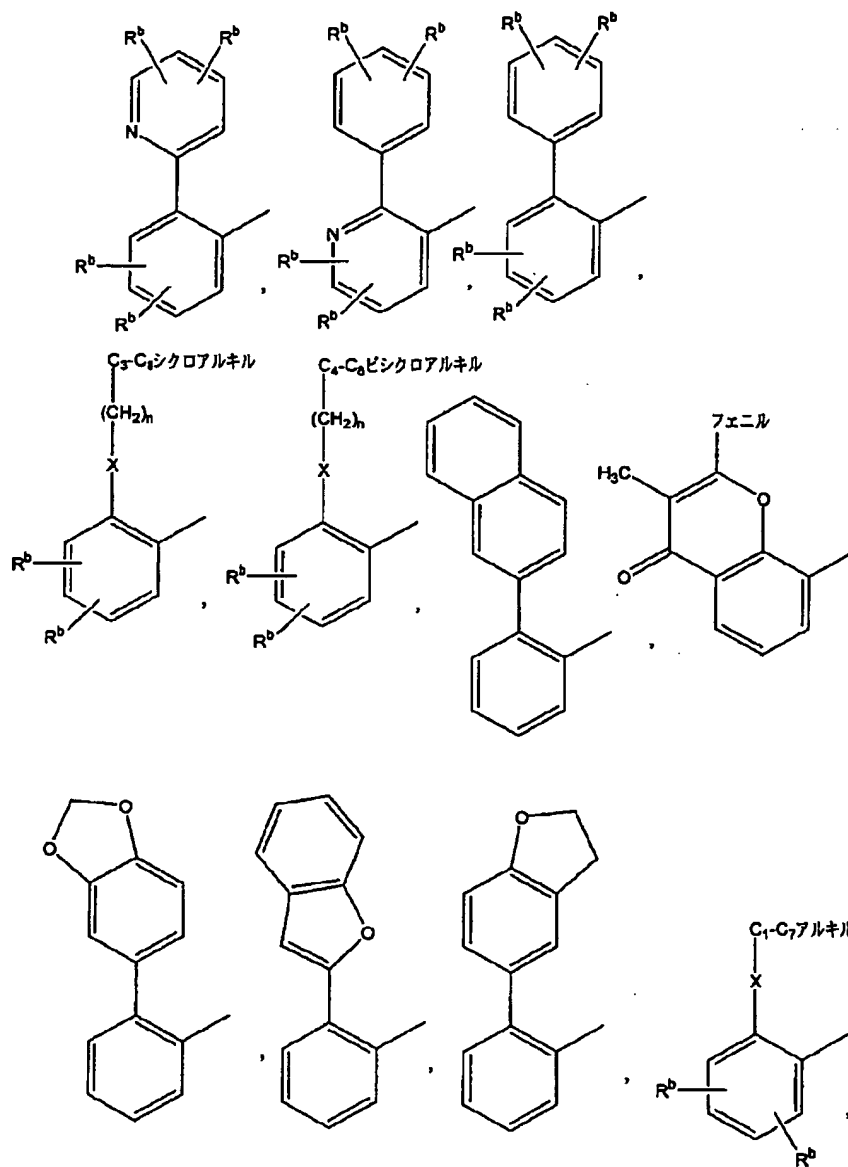
【化31】



【0078】(ここで、各々のR³は、独立に、水素又はC₁-C₆アルキルであり; 各々のR^Qは、独立に、水素又はC₁-C₆アルキルであり; Aは

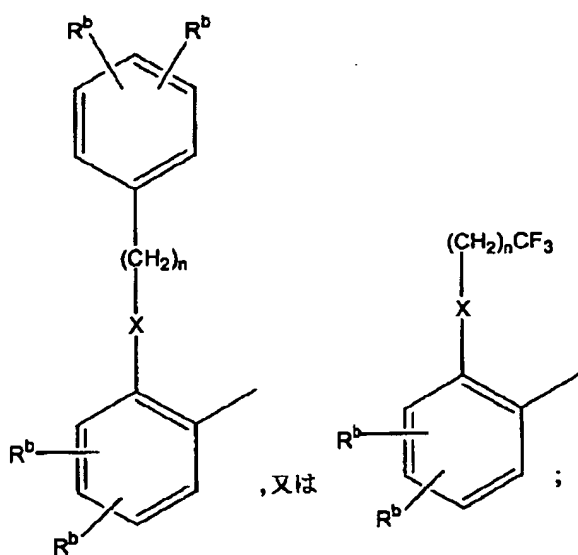
【0079】

【化32】



【0080】

【化33】

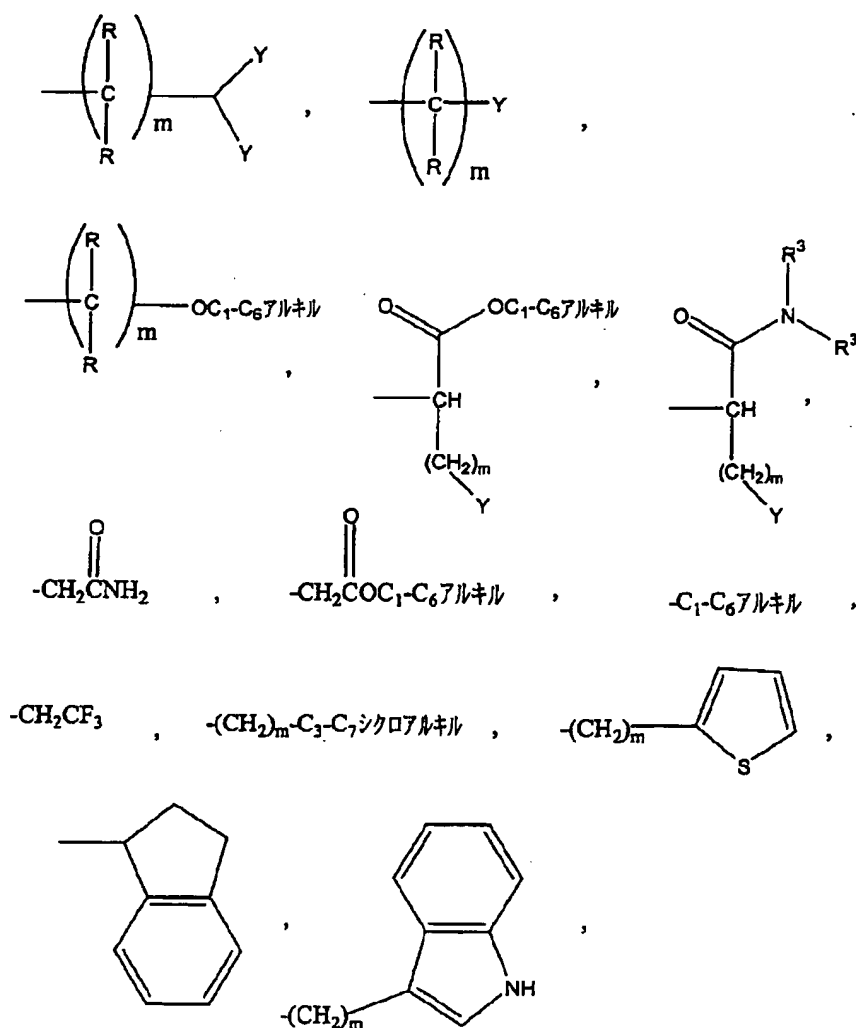


【0081】であり；XはO又はSであり；nは0ないし6であり；各々の R^b は、独立に、水素、 $-CF_3$ 、 $-OC_1-C_6$ アルキル、ハロ、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_6$ アルキル、フェニル、又は $-C_1-C_6$ アルキルであり；Bは

水素、

【0082】

【化34】

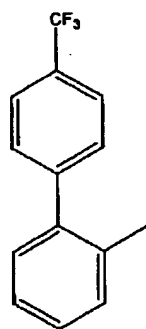


【0083】であるか、又はB及びR^qは、それらが結合する窒素原子と共に、1ないし3個のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル環を形成し；各々のRは、独立に、水素又はC₁—C₆アルキルであり；各々のYは、独立に、フェニル、置換フェニル、ビリジル又は置換ビリジルであり、ここで、あらゆる置換基は—CF₃、ハロ、—OC₁—C₆アルキル、又は—C₁—C₆アルキルから独立に選択され；かつmは0ないし5である。）

式 I I の化合物の好ましい態様では、A は下記化合物である。

【0084】

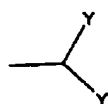
【化35】



【0085】式ⅠⅠの化合物のもう1つの好ましい態様では、各R²は水素である。式ⅠⅠの化合物のもう1つの好ましい態様では、R³は水素である。式ⅠⅠの化合物のもう1つの好ましい態様では、Bは下記化合物であり、各Yは独立してフェニル又はピリジルである。

【0086】

【化36】



【0087】本発明によりまた提供されるのは以下の化合物である：7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[ビス-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンジル-エチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(3-フェニル-プロピル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチル-ピリジン-2-イルメチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸フェネチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸フェニルアミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-メチル-3-フェニル-プロピル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸インダン-1-イルアミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(3,3-ジフェニル-プロピル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(4-フェニル-ブチル)-アミド；[R]-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル-メチル]-アミド；[S]-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル-メチル]-アミド；2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド；[S]-2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン

酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；[R]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；[R]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[S]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；[R]-7-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[2-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[S]-7-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；[R]-7-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；[R]-7-[2-(p-トリル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[2-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；[R]-7-[2-(4-エチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；7-[(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；7-[(ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド；7-[(ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；7-[(ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン

-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジ
 ン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[(4'-メチル
 -ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン
 -3-カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メ
 チル)-アミド; 7-[(4'-メチル-ビフェニル-
 2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン
 酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-
 [(4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-ア
 ミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2
 -イル-プロピル)-アミド; 7-(2-ベンゾフラン
 -2-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カル
 ボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)-ア
 ミド; 7-[(4'-イソプロピル-ビフェニル-2-
 カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸
 (ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-
 [(4'-イソプロピル-ビフェニル-2-カルボニ
 ル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル
 -ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-
 [(4'-イソプロピル-ビフェニル-2-カルボニ
 ル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリ
 ジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-[(3'-
 メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キ
 ノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イ
 ル-メチル)-アミド; 7-[(4'-エチル-ビフェ
 ニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カ
 ルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)-
 アミド; 7-[(4'-エチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-
 ビリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-
 [(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボ
 ニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビ
 リジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-[(4'-
 エチルスルファニル-ビフェニル-2-カルボニル)
 -アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビ
 リジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[(4'-
 エチルスルファニル-ビフェニル-2-カルボニル)-
 アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-
 2-イル-プロピル)-アミド; 7-(2-ナフタレン
 -2-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カル
 ボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)-ア
 ミド; 7-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-
 イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸
 (フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド;
 7-[(3',4'-ジメチル-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェ
 ニル-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-
 [(2'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-ア
 ミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリ
 ジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[(3'-フル
 オロ-4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-

アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリ
 ジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[(4'-エ
 トキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キ
 ノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イ
 ル-メチル)-アミド; 7-[(4'-エトキシ-ビフ
 エニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-
 カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-プロピル)-ア
 ミド; 7-[(4'-エトキシ-ビフェニル-2-カル
 ボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-
 ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-
 (2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-ベン
 ズイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル
 -ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-
 [(4'-プロポキシ-ビフェニル-2-カルボニル)
 -アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビ
 リジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[(4'-
 プロポキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]
 -キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル
 -プロピル)-アミド; 7-[(4'-ブトキシ-ビフ
 エニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-
 カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)
 -アミド; 7-[(4'-ブトキシ-ビフェニル-2-
 カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸
 (1-ビリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-
 [(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-ク
 ロメン-8-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-
 カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-プロピル)-ア
 ミド; 7-[(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル
 -4H-クロメン-8-カルボニル)-アミノ]-キノ
 リン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル
 -メチル)-アミド; 7-[(3-メチル-4-オキソ
 -2-フェニル-4H-クロメン-8-カルボニル)-
 アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-
 2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキ
 シルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カル
 ボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド;
 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミ
 ノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジ
 ン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキ
 シルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カ
 ルボン酸(1-ビリジン-2-イル-プロピル)-アミ
 ド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ
 -ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フ
 エニル-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-
 (2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-ベン
 ズイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリ
 ジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘ
 キシルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-
 キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-
 プロピル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.

1] ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロペンチルエトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[3-メトキシ-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[3-メトキシ-2-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロブチルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロペンチルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-

イル-メチル)-アミド; 2-ヘキシルオキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルエトキシ-3-メチル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 2-メチル-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-メチル-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-エチル-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-エチル-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-{[6-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[6-メチル-4'-トリフルオロメチル-ピフェニル-2-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[3-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[3,5-ジメチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 又は7-(3-クロロ-2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド、これらの立体異性体、製薬的に許容される塩及びプロドラッグ、及びこのプロドラッグの製薬的に許容される塩。

【0088】また提供されるのは、アテローム硬化症を治療するか又は予防する方法、つまりアテローム硬化症に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式IIの化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0089】また提供されるのは、肥満症を治療するか又は予防する方法、つまり肥満患者か又は肥満になるリスクのある患者へ治療有効量の式IIの化合物、又はそ

の立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0090】また提供されるのは、高コレステロール血症を治療又は予防する方法、つまり高コレステロール血症に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0091】また提供されるのは、高脂血症を治療又は予防する方法、つまり高脂血症に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0092】また提供されるのは、高トリグリセリド血症を治療又は予防する方法、つまり高トリグリセリド血症に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0093】また提供されるのは、低アルファリボタンパク血症を治療又は予防する方法、つまり低アルファリボタンパク血症に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0094】また提供されるのは、肺炎を治療又は予防する方法、つまり肺炎に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0095】また提供されるのは、糖尿病を治療又は予防する方法、つまり糖尿病に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0096】糖尿病を治療する方法の好ましい態様では、糖尿病はインスリン非依存型 (I I 型) 糖尿病である。また提供されるのは、心筋梗塞を治療又は予防する方法、つまり心筋梗塞に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0097】また提供されるのは、発作を治療又は予防する方法、つまり発作に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0098】また提供されるのは、再狭窄を治療又は予防する方法、つまり再狭窄に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0099】また提供されるのは、X症候群を治療又は予防する方法、つまりX症候群に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ治療有効量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0100】また提供されるのは、アポリボタンパク質 B の分泌を阻害する方法、つまりアポリボタンパク質 B の分泌阻害を必要とする患者へアポリボタンパク質 B の分泌を阻害する量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0101】また提供されるのは、ミクロソームのトリグリセリド転移タンパク質を阻害する方法、つまりミクロソームのトリグリセリド転移タンパク質の阻害を必要とする患者へミクロソームのトリグリセリド転移タンパク質を阻害する量の式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0102】また提供されるのは、式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を含む医薬組成物である。

【0103】また提供されるのは、アテローム硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防のためのキットであって、

a) 式 I I の化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を含む 第一の医薬組成物、

b) アテローム硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リボタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリボタンパク血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に

有用な第二の化合物を含む 第二の医薬組成物、及び
c) 前記第一及び第二の組成物を含有する容器、を含む
キットである。

【0104】また提供されるのは、アテローム硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防の方法、つまりアテローム硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群に罹っているか又は罹るリスクのある患者へ、アテローム硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1つの追加化合物とともに、治療有効量の式I Iの化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0105】また提供されるのは、式I Iの化合物、又はその立体異性体、製薬的に許容される塩又はプロドラッグ、又はこのプロドラッグの製薬的に許容される塩、及びアテローム硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1つの追加化合物を含む医薬組成物である。

【0106】また提供されるのは以下の化合物である：
7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ベンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S- (ベンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S- (ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-R- (ベンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-R- (ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド、これらの製薬的に許容さ

れる塩及びプロドラッグ、及びこのプロドラッグの製薬的に許容される塩。

発明の詳細な説明

本発明は、式I及びI Iの化合物、式I及びI Iの化合物の製薬的に許容される塩、式I及びI Iの化合物のプロドラッグ、及び式I及びI Iの化合物のプロドラッグの製薬的に許容される塩に関する。本発明はまた、アテローム硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、及びX症候群の治療及び／又は予防の方法に関する。さらに、本発明は、MTPを阻害する及び／又はアポリポタンパク質Bの分泌を阻害する方法に関する。本出願に使用されるいくつかの用語を以下に定義する。

【0107】「アルキル」という用語は、直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。アルキル基の代表的な例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル及びヘキシルが含まれる。

【0108】「アルコキシ」という用語は、酸素原子に結合したアルキル基を意味する。アルコキシ基の代表的な例には、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ、プロポキシ、及びイソブトキシが含まれる。好ましいアルコキシ基はC₁-C₈アルコキシである。

【0109】「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。「アルケニル」という用語は、1つ又はそれ以上の炭素間二重結合を有する分岐鎖又は直鎖の炭化水素を意味する。

【0110】「アルキニル」という用語は、1つ又はそれ以上の炭素間三重結合を有する分岐鎖又は直鎖の炭化水素を意味する。「シクロアルキル」という用語は、環状の炭化水素を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれる。好ましいシクロアルキル基はC₃-C₈シクロアルキルである。シクロアルキル基は1つ又はそれ以上の二重結合を有することができるが、芳香族ではない。二重結合を有するシクロアルキル基の例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロブタジエニル等が含まれる。

【0111】「ペルフルオロアルキル」という用語は、水素原子がすべてフッ素原子に置換されているアルキル基を意味する。「アシル」という用語は、ヒドロキシ基(-OH)を除去した有機酸(-COOH)由来の基を意味する。

【0112】「アリール」という用語は、環状の芳香族炭化水素を意味する。アリール基の例には、フェニル及びナフチルが含まれる。「ヘテロ原子」という用語は、酸素、窒素、イオウ及びリンを包含する。

【0113】「ヘテロアリール」という用語は、1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有する芳香環を意味する。ヘテロアリール環が1つより多いヘテロ原子を含有する場合、ヘテロ原子は同一であるか又は異なっていてよい。ヘテロアリール基の例には、ビリジル、ビリミジニル、イミダゾリル、チエニル、フリル、ピラジニル、ピロリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、トリアゾリル、ピリダジニル、インダゾリル、アリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、イソチアゾリル及びベンゾ〔b〕チエニルが含まれる。好ましいヘテロアリール基は5及び6員環であり、1～3個のヘテロ原子を含有する。

【0114】「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1つ又はそれ以上の炭素原子がヘテロ原子で置換されたシクロアルキル基を意味する。ヘテロシクロアルキル基が1つより多いヘテロ原子を含有する場合、ヘテロ原子は同一であるか又は異なっていてよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、テトラヒドロフリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル及びピロリジニルが含まれる。好ましいヘテロシクロアルキル基は5及び6員環であり、1～3個のヘテロ原子を含有する。ヘテロシクロアルキル基は1つ又はそれ以上の二重結合を有することができるが、芳香族ではない。二重結合を有するヘテロシクロアルキル基の例には、ジヒドロフラン等が含まれる。

【0115】環状環基、即ちアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルが1個以上の環を含み得ることも特に言及される。例えば、ナフチル基は、縮合二環状環系である。また、本発明は、架橋原子を有する環基又はスピロ配向を有する環基を包含することが意図されている。

【0116】所望により1個又は2個のヘテロ原子を有する5～6員芳香環の代表例は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ビリジニル、ピリダジニル、ビリミジニル及びピラジニルである。

【0117】所望により1～3個のヘテロ原子を有する、一部飽和している、全部飽和している、又は全部不飽和である5～8員環の代表例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びフェニルである。5員環の他の代表例は、フリル、チエニル、ピロリル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1,3-ジオキサソラニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、2H-イミダゾリル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、1,2-ジチオリル、1,3-ジチオリル、

3H-1, 2-オキサチオリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、3H-1,2,3-ジオキサゾリル、1,2,4-ジオキサゾリル、1,3,2-ジオキサゾリル、1,3,4-ジオキサゾリル、5H-1,2,5-オキサチアゾリル、及び1,3-オキサチオリルである。

【0118】6員環の他の代表例は、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ビリジニル、ピペリジニル、1,2-ジオキシニル、1,3-ジオキシニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、1,3,5-トリチアニル、4H-1,2-オキサジニル、2H-1,3-オキサジニル、6H-1,3-オキサジニル、6H-1,2-オキサジニル、1,4-オキサジニル、2H-1,2-オキサジニル、4H-1,4-オキサジニル、1,2,5-オキサチアジニル、1,4-オキサジニル、o-イソキサジニル、p-イソキサジニル、1,2,5-オキサチアジニル、1,2,6-オキサチアジニル、及び1,4,2-オキサジアジニルである。

【0119】7員環の他の代表例は、アゼビニル、オキセビニル、チエビニル及び1,2,4-トリアゼビニルである。8員環の他の代表例は、シクロオクチル、シクロオクテニル及びシクロオクタジエニルである。

【0120】それぞれ独立して所望により1～4個のヘテロ原子を有する、2つの縮合した、一部飽和、全部飽和又は全部不飽和である5及び/又は6員環からなる二環状環の代表例は、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、シクロペンタ〔b〕ビリジニル、ピラノ〔3,4-b〕ピロリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ〔b〕チエニル、ベンゾ〔c〕チエニル、1H-インダゾリル、インドキサジニル、ベンゾオキサゾリル、アントラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、アリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフチリジニル、プテリジニル、インデニル、イソインデニル、ナフチル、テトラリニル、デカリニル、2H-1-ベンゾピラニル、ピリド〔3,4-b〕-ビリジニル、ピリド〔3,2-b〕-ビリジニル、ピリド〔4,3-b〕-ビリジニル、2H-1,3-ベンゾオキサジニル、2H-1,4-ベンゾオキサジニル、1H-2,3-ベンゾオキサジニル、4H-3,1-ベンゾオキサジニル、2H-1,2-ベンゾオキサジニル及び4H-1,4-ベンゾオキサジニルである。

【0121】環状環の基は、1つ以上のやり方で他の基に結合し得る。特定の結合配置が明記されなければ、あらゆる可能な配置が意図されている。例えば、「ピリジル」という用語は、2-、3-又は4-ピリジルを包含し、「チエニル」という用語は、2-又は3-チエニルを包含する。

【0122】「置換」という用語は、分子上の水素原子が異なる原子又は分子に置き換えられていることを意味する。水素原子を置換する原子又は分子は置換基と呼ばれる。好適な置換基の例には、ハロゲン、 $-OC_1-C_8$ アルキル、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_8$ アルキル、 $-N(C_1-C_8$ アルキル) $_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-C_8$ アルキル等が含まれる。

【0123】「-」という記号は共有結合を表す。「治療有効量」という用語は、特定の疾患又は病態の1つ又はそれ以上の症状を改善、寛解又は消滅させるか又は特定の疾患又は病態の1つ又はそれ以上の症状の発症を予防又は遅延させる化合物の量を意味する。

【0124】「患者」という用語は、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ガチョウ、及びヒトのような動物を意味する。特に好ましい動物は、雄と雌の両方を包含する、哺乳動物である。

【0125】「製薬的に許容される」という用語は、物質又は組成物が製剤の他の成分と適合しているべきで、患者にとって有害であってはならないことを意味する。「本発明の化合物、式I（又はII）の化合物、又は式I（又はII）による化合物」等というフレーズには、化合物の製薬的に許容される塩、化合物のプロドラッグ、及びこのプロドラッグの製薬的に許容される塩が含まれる。

【0126】「反応不活性溶媒」又は「不活性溶媒」という用語は、出発材料、試薬、中間体又は生成物と、所望される生成物に悪影響を及ぼさないように相互作用しない溶媒又は溶媒の混合物に言及する。

【0127】「治療すること」、「治療する」又は「治療」という用語には、防止的（例えば、予防的）及び緩和的な治療が含まれる。「MTP阻害剤」という用語は、MTPの生物学的作用を減少、遅延又は消失させる物質又は薬剤、又は物質及び／又は薬剤の組合せに言及する。

【0128】「アポB分泌阻害剤」という用語は、アポBの分泌を減少、遅延又は消失させ、アポBを含有する少なくとも1つの化合物の血漿レベルを低下させる物質又は薬剤、又は物質及び／又は薬剤の組合せに言及する。

【0129】MTP阻害及び／又はアポB分泌阻害を必要とする患者は、MTP及び／又はアポBが疾患や病態にある役割を演じる疾患又は状態を有する患者である。MTP阻害及び／又はアポB分泌阻害を必要とする患者

の例には、糖尿病（I型及びII型、耐糖能障害、インスリン不応性、及び腎障害、網膜障害、神経障害及び白内障のような糖尿病合併症を包含する）、アテローム硬化症、肥満症、高脂血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群に罹っているか又は罹るリスクのある患者が含まれる。

【0130】アテローム硬化症に罹るリスクのある患者の特徴は当業者のよく知るところであり、高血圧やアテローム硬化症を包含する心血管系疾患の家族歴を有する患者、肥満患者、あまり運動をしない患者、高コレステロール血症、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の患者、LDL又はLp(a)のレベルが高い患者、HDLのレベルが低い（低アルファリポタンパク血症）患者等が含まれる。

【0131】糖尿病を発症するリスクのある患者には、糖尿病の家族歴を有する患者、肥満患者、あまり運動をしない患者、多嚢胞性卵巣症候群、耐糖能障害を有するか又はインスリン不応性を示す患者、及び妊娠糖尿病に罹っているか又は罹ったことのある患者が含まれる。本発明の化合物により治療されるべき好ましいタイプの糖尿病は、インスリン非依存性糖尿病（II型糖尿病又はNIDDMとしても知られる）である。糖尿病に起因する合併症も本明細書に開示される方法により治療又は予防し得ることが特に言及される。

【0132】再狭窄を発症するリスクのある患者には、血管形成術を受けたか、又はバイパス手術を受けた患者が含まれる。概して言うと、血管が損傷を受けているか又は圧迫されているときはいつでも再狭窄が起こり得る。バルーン血管形成術は、血管形成術の最も一般的なタイプである。

【0133】心筋梗塞に罹るリスクのある患者は、肥満患者、例えば、アテローム硬化症、高コレステロール又は高血圧のような心血管系の疾患を有する患者等である。さらに、糖尿病に罹っている患者には、糖尿病に罹っていない人よりも高い程度で、心血管系の疾患を進展するリスクがある。心血管系の疾患が進展すると心筋梗塞につながる場合がある。

【0134】発作に罹るリスクのある患者には、アテローム硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク血症、糖尿病に罹っている患者、血管形成術、バイパス手術又は他の外科手術を受けている患者、肥満患者等が含まれる。アテローム硬化症を治療又は予防することは、発作に罹る確率を下げることに貢献する。

【0135】本発明の化合物は治療有効量で患者に投与される。化合物は、単独でか又は製薬的に許容される組成物の一部として投与され得る。さらに、化合物又は組成物は、例えばボーラス注入のように単回投与される

か、錠剤の系列によるように頻回投与されるか、又は、例えば経皮デリバリーを用いて、ある一定期間にわたりほぼ均一にデリバリーされ得る。また、化合物の用量は経時的に変えることができる。

【0136】さらに、本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物とともに、又は他の製薬的に活性化化合物とともに投与され得る。他の製薬的に活性化化合物は、本発明の化合物と同じ疾患や病態、又は異なる疾患や病態を治療するように意図されることができ、患者が多数の製薬的に活性化化合物を受ける予定であるか又は受けている場合、これらの化合物は同時か又は連続的に投与され得る。例えば、錠剤の場合、有効な化合物は1つの錠剤か又は別々の錠剤に見出され、それらは同時か又は連続的に投与し得る。さらに、組成物は様々な形態であり得ると認識すべきである。例えば、1種又はそれ以上の化合物が錠剤を介してデリバリーされ得る一方、他の化合物は注射か又はシロップとして経口的に投与される。あらゆる組合せ、デリバリー方法及び投与順序が考慮される。

【0137】本発明の1つの態様が別々に投与され得る有効な医薬化合物の組合せを用いた疾患/病態の治療を考慮するので、本発明は、別々の医薬組成物をキット形態で組み合わせることにさらに関する。キットは、本発明の化合物、そのプロドラッグ、又はそのような化合物又はプロドラッグの塩；及び第二の有効な医薬化合物という2種の別々の医薬組成物を含む。キットは、例えば、別個のボトル又は別個のホイル包装といった、別個の組成物を含有するための容器を含む。容器の追加例には、シリンジ、ボックス、バッグなどが含まれる。一般的には、キットは個々の成分の投与に対する指示書を含む。このキット形態が特に有利なのは、それぞれの成分が異なる剤形（例えば、経口と非経口）で好ましくは投与されるとき、異なる投与間隔で投与されるとき、又は組み合わせ製剤の各成分の滴定(titration)が処方医によって所望されるときである。

【0138】このようなキットの1例はいわゆるプリスターバックを含む。プリスターバックはパッケージング業界において周知であり、薬剤の単位投与形（錠剤、カプセル等）のパッケージングに広く用いられている。プリスターバックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルによって覆われた比較的硬質材料のシートからなる。パッケージング・プロセス中に、該プラスチックホイル中に凹みが形成される。これらの凹みは一般に、その中に含有される錠剤又はカプセルのサイズ及び形状に一致する。次に、錠剤又はカプセルを凹みの中に入れて、凹みが形成された方向とは逆であるホイル面において、比較的硬質材料のシートをプラスチックホイルに対してシールする。その結果、錠剤又はカプセルが該プラスチックホイルと該シートとの間の凹みの中にシールされる。好ましくは、シートの強度は、凹みの場所にお

いてシートに開口が形成されるように手の圧力を凹みに加えることによって、錠剤又はカプセルをプリスターバックから取り出すことができるような強度である。次に、錠剤又はカプセルを前記開口から取り出すことができる。

【0139】このように特性化された錠剤又はカプセルが摂取される予定である計画日数が一致するように、該キット上に錠剤又はカプセルの近くに例えば数字としてメモリーエイド(memory aid)を与えることがさらに望ましい。このようなメモリーエイドの他の例は、カード上に例えば、次のように、“第1週、月曜日、火曜日・・・等・・・第2週、月曜日、火曜日・・・”等、印刷されたカレンダーである。メモリーエイドの他の変形は容易に明らかであろう。“1日量”とは特定の1日に摂取され「1日用量」は、ある一定の日において服用される単一の錠剤又はカプセル剤又はいくつかの丸剤又はカプセル剤であり得る。また、本発明の化合物の1日用量が1つの錠剤又はカプセル剤からなり得て、第二の化合物の1日用量がいくつかの錠剤又はカプセル剤からなり得ることもあれば、その逆もあり得る。メモリーエイドはこのことを反映し、有効成分の正しい投与を助けるべきである。

【0140】本発明のもう1つの特定な態様では、指定された使用順序で一度に1回1日用量を分配するように設計されたディスペンサーが提供される。好ましくは、投与計画への服従をさらに容易にするために、ディスペンサーにメモリーエイドを備える。このようなメモリーエイドの例は、分配された1日量の数を表示するメカニカル・カウンター(mechanical counter)である。このようなメモリーエイドの他の例は、例えば、最後の1日量が摂取された日付を表示し及び/又は患者に次の投与量を摂取すべきときを思い出させる液晶表示又は可聴性リマインダー・シグナル(reminder signal)と結合した電池動力マイクロチップ・メモリー(battery-powered micro-chip memory)である。

【0141】本発明の化合物及び他の医薬有効成分は、所望ならば、経口、直腸内、非経口（例えば、静脈内、筋肉内又は皮下）、（脳）槽内、腔内、腹腔内、膀胱内、局所（例えば、粉末、軟膏又は液滴）で、又は舌下錠か鼻腔スプレーとして患者へ投与され得る。

【0142】非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容される無菌の水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液、又はエマルジョン、及び無菌の注射用溶液か分散液へ再構成される無菌粉末を含み得る。好適な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等）、その好適な混合物、オリーブ油のような植物油を包含するトリグリセリド、及びオレイン酸エチルのような注射し得る有機エステルが含まれる。好ましい担体はMiglyol（登録

商標)である。例えば、レシチンのようなコーティング剤の使用、分散液の場合に要求される粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって、適切な流動性を維持し得る。

【0143】上記の組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤のような佐剤を含有してよい。組成物の微生物汚染の防止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等のような様々な抗菌剤及び抗真菌剤により確実にされ得る。例えば、糖、塩化ナトリウム等の等張剤を包含することが望ましい場合もある。例えば、モノステアリン酸アルミニウムやゼラチンといった吸収を遅延させる薬剤の使用により、注射される医薬組成物の持続吸収をもたらし得る。

【0144】経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウムやリン酸カルシウムのような少なくとも1種の不活性な通常の賦形剤(又は担体)、又は(a)例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、マンニトール、及び珪酸のような充填剤又は増量剤；(b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアラビアガムのような結合剤；(c)例えば、グリセロールのような保湿剤(humectant)；(d)例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカの澱粉、アルギン酸、ある種の複合シリケート、及び炭酸ナトリウムのような崩壊剤；(e)例えば、パラフィンのような溶解遅延剤(solution retarder)；(f)例えば、4級アンモニウム化合物のような吸収促進剤；(g)例えば、セチルアルコールやモノステアリン酸グリセロールのような湿潤剤(wetting agent)；(h)例えば、カオリンやベントナイトのような吸着剤；及び/又は(i)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、又はそれらの混合物のような潤滑剤とともに混合される。カプセル剤と錠剤の場合、剤形はまた緩衝剤を含み得る。

【0145】同様なタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖のような賦形剤、並びに高分子量ポリエチレングリコール等を使用する軟/硬充填ゼラチンカプセルにおいて、充填剤としても使用され得る。

【0146】錠剤、糖衣錠、カプセル剤及び顆粒剤のような固体剤形は、当技術分野でよく知られている腸溶コーティング剤等のようなコーティング剤やシェルを用いて製造し得る。それらは不透明化剤も含有し得るし、活性化合物(単数又は複数種類)を遅延したやり方で放出するような組成物であることも可能である。使用し得る埋込み組成物の例は、ポリマー物質及びワックス類である。活性化合物はまた、適切ならば、1種又はそれ以上の上記賦形剤とともに、マイクロ被包化した形態でもあり得る。

【0147】経口投与のための液体剤形には、製薬的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシルが含まれる。液体剤形は、活性化合物だけでなく、水又は他の溶媒のような、当技術分野でよく使用されている不活性希釈剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、特に綿実油、落花生油、コーン胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びごま油、Miglyol(登録商標)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、又はこれらの物質の混合物等のような可溶化剤及び乳化剤を含有し得る。

【0148】そのような不活性希釈剤以外に、組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤(フレーバー剤)、及び芳香剤のような佐剤を包含し得る。懸濁液は、活性化合物だけでなく、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、及びトラガント、又はこれらの物質の混合物等のような懸濁剤を含有しうる。

【0149】直腸投与用の組成物は好ましい坐剤であり、好適な非刺激性の賦形剤、又は担体(例えば、ココア脂、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックス)と本発明の化合物を混合することによって製造し得る。これらは常室温では固体であるが、体温では液体であり、それ故直腸又は腔腔において溶け、有効成分を放出する。

【0150】本発明の化合物の局所投与用の剤形には、軟膏、散剤、スプレー及び吸入剤が含まれる。活性化合物(単数又は複数種類)は、無菌条件下で、生理学的に許容される担体、及び必要とされ得る、保存剤、緩衝液又は噴射剤とともに混合される。眼科用製剤、眼軟膏、散剤、及び溶液も本発明の範囲内にあるものとして考慮される。

【0151】本発明の化合物を投与する好ましい方法では、投与は催眠期の前か又はその間に起こり得る。「催眠期」というフレーズは、患者が眠っているときの時間フレームに言及する。本発明のアポB分泌阻害剤及び/又はMTP阻害剤は、好ましくは通常の催眠期の前に投与されるが、催眠期の間にも投与し得る。本発明の化合物を投与するための代表的な時は就寝時である。催眠期は患者が眠っているときのいつでもよく、昼夜を包含することについて特に言及される。

【0152】本発明の化合物は約0.1~約3,000mg/日の範囲の用量レベルで患者に投与され得る。ヒトへの好ましい用量は約1mg~約1,000mg/日の範囲である。より好ましい用量は約1mg~約100mg/日である。使用し得る特定の用量及び用量範囲

は、患者の要求、治療される病態又は疾患の重症度、及び投与される化合物の薬理活性を包含する数多くの要因に依存する。特定の患者について用量範囲や最適用量を決定することは当技術分野の範囲内にある。

【0153】以下のパラグラフは、非ヒト動物に有用な代表的製剤、用量等を説明する。本発明の化合物の投与は、経口又は非経口、例えば注射により奏効され得る。本発明の化合物の量は、有効な用量が受け取られるように投与され、動物へ経口投与されるときに、通常は体重 $k g$ あたり $0.01 \sim 1000 mg / k g$ の間、好ましくは体重 $k g$ あたり $0.1 \sim 50 mg / k g$ の間である1日用量が一般的である。簡便にも、本発明の化合物は、化合物の治療用量が毎日の給水とともに摂取されるように、飲料水のなかに含ませることができる。化合物は、好ましくは（水に溶ける塩の水溶液のような）液体の水溶性濃縮物の形態で飲料水へ直接量り入れることができる。簡便にも、化合物はまた、そのまま、又はプレミックス又は濃縮物としても言及される動物用補助食の形態で餌へ直接加えることができる。餌へ薬剤を含ませるためにより一般的に利用されているのは、担体中の化合物のプレミックス又は濃縮物である。好適な担体は、必要に応じて液体又は固体であり、例えば、水、様々なミール、例えば、アルファルファ食、大豆食、綿実油食、亜麻仁油食、とうもろこし穂食及びコーンミール、糖蜜、尿素、骨粉及び無機質ミックス（これらは、トリの餌に通常利用される）である。特に有効な担体はそれぞれの動物の餌（飼料）自体である。つまり、そのような餌の少量である。担体は、プレミックスが混和されている完成餌に化合物が一樣に分布するのを促進する。重要なのは、プレミックス、次いで餌に化合物が完全に混和すべきことである。この点で、化合物は、大豆油、とうもろこし油、綿実油等のような好適な油状のビヒクル、又は揮発性有機溶媒に分散又は溶解し、次いで担体と混和され得る。所望されるレベルの化合物を得るために適当な比率のプレミックスを餌と混和することにより完成餌の活性化化合物の量が調整され得るので、濃縮物における化合物の比率は大きく変動し得ることが理解されるだろう。

【0154】高力価の濃縮物は、餌の製造業者により、例えば、大豆油食や上に示した他のミールのようなタンパク性の担体と混和して、動物への直接給餌するのに適している濃縮補助食を生成し得る。そのような場合、動物は通常の餌を消費することが許容される。他のやり方では、そのような濃縮補助食を餌へ直接加え、治療有効レベルの本発明の化合物を含有する、栄養バランスのいい完成餌を製造し得る。この混合物は、ツインシェルブレンダーのような標準法によって徹底的に混和して、均質性を確保する。

【0155】補助食が餌のトップドレッシングとして使用される場合、それにより追加された餌の表面全体に化

合物材料が均一に分散することが確保される。好ましい、投与されるブタ、ウシ、ヒツジ及びヤギの餌は、一般に、餌1トンあたり本発明の化合物を $1 \sim 400 g$ 含有し、上記動物用の最適量は餌1トンあたり通常約 $50 \sim 300 g$ である。

【0156】好ましいトリ及び家庭用ペットの餌は、通常、餌1トンあたり本発明の化合物を $1 \sim 400 g$ 、好ましくは $10 \sim 400 g$ 含有する。動物への非経口投与では、本発明の化合物はペースト又はペレットの形態で製造され、インプラントとして、通常、動物の頭皮か耳下に投与され得る。

【0157】一般に、非経口投与は、体重 $k g$ あたり活性成分を $0.01 \sim 100 mg / 日$ 動物へ供給するために本発明の化合物の十分量を注射することを含む。トリ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ及び家庭用ペットへの好ましい用量は $0.1 \sim 50 mg / k g / 日$ の範囲である。

【0158】ペースト製剤は、落花生油、ごま油、とうもろこし油等のような製薬的に許容される油に本発明の化合物を分散させることによって製造し得る。本発明の化合物の有効量を含有するペレットは、炭素ワックス、カルナウバロウ等のような希釈剤、及びステアリン酸マグネシウム又はカルシウムのような潤滑剤と本発明の化合物を混ぜることにより製造され、ペレット加工法を改良するために加え得る。

【0159】当然ながら、所望される用量レベルを達成するには、動物へ1つ以上のペレットを投与する場合があると認められる。さらに、動物の体内で適切な有効成分を維持するには、動物の治療期間に定期的にインプラントが施される場合もあることが見出されている。

【0160】製薬的に許容される塩、エステル、アミド又はプロドラッグという用語は、普通の医学的判断の範囲にあつて、不適当な毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずに患者へ使用するのに適し、妥当な便益/リスク（危険性）比に釣り合つて、その意図された使用に有効である、本発明のカルボン酸塩、アミノ酸付加塩、エステル、アミド、及びプロドラッグ、並びに可能なならば、本発明の化合物の両性イオンの形態を意味する。

【0161】「塩」という用語は、本発明の化合物の無機及び有機の塩に言及する。これらの塩は、化合物の最終単離及び精製の間 *in situ* でか、又は別に、好適な有機又は無機酸の塩と精製化合物の遊離塩基とを反応させ、その形成された塩を単離することにより製造し得る。代表的な塩には、臭酸塩、塩酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシラート、ベシラート、エシラート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート、メシレート、グルコヘプトネート、ラクチオネート、及びラウリルスルホネート。

ト塩等が含まれる。これらには、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のようなアルカリ及びアルカリ土類金属に基づいたカチオン、並びに、限定しないがアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等を包含する無毒性のアンモニウム、4級アンモニウム及びアミンカチオンが含まれ得る。例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66:1-19 (1977) を参照のこと。

【0162】本発明の化合物の製薬的に許容される無毒性エステル例には、適用し得るなら、 C_1-C_8 アルキルエステルが含まれる。許容し得るエステルには、 C_5-C_7 シクロアルキルエステル、並びにベンジルのようなアリールアルキルエステルも含まれる。 C_1-C_4 アルキルエステルが好ましい。本発明の化合物のエステルは、当技術分野でよく知られている方法により製造し得る。

【0163】本発明の化合物の製薬的に許容される無毒性アミド例には、アンモニア、1級 C_1-C_8 アルキルアミン、及び2級 C_1-C_8 ジアルキルアミンから派生したアミドが含まれる。2級アミンの場合、アミンは、少なくとも1つの窒素原子を含有する5又は6員のヘテロシクロアルキル基の形態でもあり得る。アンモニア、 C_1-C_3 1級アルキルアミン、及び C_1-C_2 ジアルキル2級アミンから派生したアミドが好ましい。本発明の化合物のアミドは、当業者によく知られている方法により製造し得る。

【0164】「プロドラッグ」という用語は、in vivoで変換されて本発明の化合物を生成する化合物を意味する。この変換は、血液内での加水分解のような様々な機序により起こり得る。プロドラッグの使用に関する優れた考察は、T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, 及び Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供される。

【0165】例えば、本発明の化合物がカルボン酸の官能基を含有する場合、プロドラッグは、この酸基の水素原子を、例えば、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_{12}) アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の

炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-ナフタリジル、4-クロトノラクトニル、 γ -ブチロラクトン-4-イル、(β -ジメチルアミノエチルのような)ジ-N, N-(C_1-C_2)アルキルアミノ(C_2-C_3)アルキル、カルバモイル-(C_1-C_2)アルキル、N, N-ジ(C_1-C_2)アルキルカルバモイル-(C_1-C_2)アルキル、及びピペリジノー、ピロリジノー又はモルホリノ(C_2-C_3)アルキルのような基で置換して形成されるエステルを含み得る。

【0166】同様に、本発明の化合物がアルコールの官能基を含有する場合、プロドラッグは、このアルコール基の水素原子を、例えば、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシメチル、1-((C_1-C_6) アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-((C_1-C_6) アルカノイルオキシ)エチル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C_1-C_6)アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 α -アミノ(C_1-C_4)アルカノイル、アリールアシル及び α -アミノアシル、又は α -アミノアシル- α -アミノアシル[ここで、それぞれの α -アミノアシル基は、天然に存在するL-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6)アルキル)_2$ 又はグリコシル(炭水化物のヘミアセタール形のヒドロキシル基を除去から生じたラジカル)から独立して選択される]のような基で置換して形成され得る。

【0167】本発明の化合物がアミンの官能基を含む場合、プロドラッグは、このアミン基の水素原子を、例えば、R-カルボニル、RO-カルボニル、 $NR'R''$ -カルボニル[ここで、R及びR'はそれぞれ独立して、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、ベンジルであるか、R-カルボニルは天然の α -アミノアシル又は天然の α -アミノアシル-天然の α -アミノアシルである]、 $-C(OH)C(O)OY$ [ここでYは、H、 (C_1-C_6) アルキル又はベンジルである]、 $-C(OY_0)Y_1$ [ここで、 Y_0 は、 (C_1-C_4) アルキルであり、 Y_1 は (C_1-C_6) アルキル、カルボキシ(C_1-C_6)アルキル、アミノ(C_1-C_4)アルキル、又はモノ-N-又はジ-N, N-(C_1-C_6)アルキルアミノアルキルである]、 $-C(Y_2)Y_3$ [ここで、 Y_2 はH又はメチルであり、 Y_3 はモノ-N-又はジ-N, N-(C_1-C_6)アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン-1-イル又はピロリジン-1-イルである]のような基で置換して形成され得る。

【0168】本発明の化合物は、不斉又はキラルな中心を含有し得るので、様々な立体異性体で存在し得る。この化合物のあらゆる立体異性体、並びにラセミ混合物を含むその混合物は本発明の一部を構成すると考えられる。さらに、本発明はあらゆる幾何異性体及び位置異性体を考慮する。例えば、化合物が二重結合を有する場合

合、シス及びトランス型、並びにその混合物も考慮される。

【0169】立体異性体を含む異性体の混合物は、それらの物理化学的な違いに基づいて、クロマトグラフィー及び／又は分面結晶化のような当業者によく知られている方法により、それぞれの異性体へ分離し得る。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例、アルコール）との反応により鏡像異性体の混合物をジアステレオマーの混合物へ変換すること、このジアステレオマーを分離すること、及びこのそれぞれのジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体へ変換（例えば、加水分解）することにより分離し得る。また、本発明の化合物のなかにはアトロプ異性体（例、置換されたバイアール）があり得て、本発明の一部と考えられる。

【0170】本発明の化合物は非溶媒和の形態、並びに、水、エタノール等のような製薬的に許容される溶媒と溶媒和した形態で存在し得る。本発明は溶媒和した形態と非溶媒和の形態をいずれも考慮し、包含する。

【0171】本発明の化合物は様々な互変異性体で存在し得る。本発明の化合物のあらゆる互変異性体が考慮される。例えば、イミダゾール成分のあらゆる互変異性体が本に包含される。また、例えば、本発明の化合物のあらゆるケト-エノール形やイミン-エナミン形も本発明に含まれる。

【0172】当業者は、本明細書に含まれる化合物名が化合物の特定の互変異性体に基づく場合があることを認めるだろう。特定の互変異性体の名称しか使用されなくとも、その特定の互変異性体の名称によりあらゆる互変異性体が包含され、あらゆる互変異性体が本発明の一部となると考えられる。

【0173】本明細書で開示される発明が、合成化学者によく知られているような実験技術を使用して *in vitro* で合成された化合物、又は代謝、発酵、消化等のような *in vivo* 技術を使用して合成された化合物を包含することも考えられる。また、本発明の化合物は *in vitro* と *in vivo* の技術を組合せて使用することにより合成し得ることも考えられる。

【0174】本発明には、引用したものと同一であるが、自然界に通常見出される原子重量又は質量数とは異なる原子重量又は質量数を有する原子により1つ又はそれ以上の原子が置換されている、同位体標識化合物も含まれる。本発明の化合物へ取込まれ得る同位体の例には、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³³P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²⁵I、¹³¹I及び³⁶Cl、のような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体が含まれる。上記の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含有する本発明の化合物、そのプロドラッグ、及び前記化合物又は前記プロドラッグの製薬的に許容される塩は、本発明の範囲内にある。本発明のある同位体標識化合物、例えば³Hや¹⁴Cのような

放射活性同位体が取込まれている化合物は、薬物及び／又は基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化した、即ち³H及び炭素-14、即ち¹⁴C同位体は、その製造と検出のし易さのために特に好ましい。さらに、重水素、即ち²Hのようなより重い同位体で置換すると、例えば *in vivo* 半減期の増加や必要用量の減少といった代謝安定性の増加に由来するある種の治療効果をもたらされ、ある状況では好ましい場合がある。本発明の式Iの同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、以下のスキーム及び／又は実施例に開示される方法を一般に実行し、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識試薬を用いることにより、製造され得る。

【0175】1つの態様では、本発明は、耐糖能障害、インスリン不応性、インスリン依存性糖尿病（I型）及びインスリン非依存性糖尿病（NIDDM又はII型）を包含する糖尿病の治療に関わる。糖尿病の治療には、神経障害、腎障害、網膜障害又は白内障のような糖尿病合併症も含まれる。

【0176】糖尿病は、糖尿病（I型又はII型）、インスリン不応性、耐糖能障害、又は神経障害、腎障害、網膜障害又は白内障のような糖尿病合併症のいずれかを有する患者へ本発明の化合物の治療有効量を投与することによって治療し得る。糖尿病は本発明の化合物とともに、糖尿病を治療するのに使用され得る他の薬剤を投与することにより治療され得るとも考えられる。

【0177】糖尿病を治療するのに使用され得る代表的な薬剤には、インスリン及びインスリン類似体（例、LysProインスリン）；GLP-1（7-37）（インスリノトロピン）及びGLP-1（7-36）-NH₂；スルホニル尿素及び類似体：クロルプロバミド、グリベンクラミド、トルブタミド、トラザミド、アセトヘキサミド、Glypizide（登録商標）、グリメピリド、レバグリニド、メグリチニド；ピグアニド類：メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン；α2-拮抗薬及びイミダゾリン類：ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサン、エファロキサン、フルパロキサン；他のインスリン分泌促進剤：リノグリリド、A-4166；グリタゾン類：シグリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、トログリタゾン、ダルグリタゾン、BRL49653；脂肪酸酸化阻害剤：クロモキシル、エトモキシル；α-グルコシダーゼ阻害剤：アカルボース、ミグリトール、エミグリテート、ボグリボース、MDL-25,637、カミグリボース、MDL-73,945；β-作動薬：BRL35135、BRL37344、Ro16-8714、ICI D7114、CL316,243；ホスホジエステラーゼ阻害剤：L-386,398；脂質低下剤：ベンフルロレクス；抗肥満薬：フェンフルラミン及びオルリスタット；バナジン酸塩（vanadate）、バナジウム錯体（例、

Nagli van (登録商標) 及び過酸化バナジウム錯体; アミリン拮抗薬; グルカゴン拮抗薬; 糖新生阻害剤; ソマトスタチン類似体; 抗脂肪分解剤; ニコチン酸、アシビモクス、WAG994; 及びWO96/39385号及びWO96/39384号に開示されるようなグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤が含まれる。また、本発明の化合物と組合せして考えられるのは、酢酸プラムリンチド (Symli n™) 及びナテグリニドである。薬剤を任意に組合せて上記のように投与し得る。

【0178】さらに、本発明の化合物は、コレステロールの生合成阻害剤やコレステロールの吸収阻害剤、特にHMG-C α レダクターゼ阻害剤やHMG-C α シンターゼ阻害剤、HMG-C α レダクターゼやシンターゼの遺伝子発現阻害剤、CETP阻害剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤、フィブラート、ACAT阻害剤、スクアレニンシンターゼ阻害剤、抗酸化剤及びナイアシンのような他の薬剤と組合せして投与し得る。本発明の化合物はまた、血漿コレステロールレベルを低下させるように作用する天然に存在する化合物と組合せしても投与し得る。これらの天然に存在する化合物は通常ニュートラシューティカルと呼ばれ、例えば、ニンニク抽出物、Benecol (登録商標) 及びナイアシンを包含する。

【0179】特定のコレステロール吸収阻害剤及びコレステロール生合成阻害剤を以下に詳しく説明する。追加のコレステロール吸収阻害剤が当業者知られていて、例えばPCT WO94/00480号に記載されている。

【0180】HMG-C α レダクターゼ阻害剤は、本発明の組合せ療法の態様における追加化合物として利用され得る。HMG-C α レダクターゼ阻害剤という用語は、HMG-C α レダクターゼ酵素により触媒される、ヒドロキシメチルグルタリル-補酵素Aのメバロン酸への生合成を阻害する化合物に言及する。そのような阻害は、標準アッセイにより当業者なら容易に測定し得る (例えば、Methods of Enzymology, 71:455-509 (1981); 及び、そこに引用されている文献)。多種多様なこれらの化合物を以下に記載して参照する。米国特許第4, 231, 938号は、ロバスタチンのような、Aspergillus 属の微生物を培養した後で単離される化合物群を開示する。また、米国特許第4, 444, 784号は、シンバスタチンのような、上記化合物の合成誘導体を開示する。さらに、米国特許第4, 739, 073号は、フルバスタチンのようなある種の置換されたインドールを開示する。さらに、米国特許第4, 346, 227号は、アラバスタチンのようなML-236B誘導体を開示する。追加すると、EP491, 226号は、リバスタチンのようなある種のピリジルジヒドロキシヘパテノン酸を教示する。また、米国特許第4, 647, 576号は、アトルバスタチン (atorvastatin) のような、ある種の6-[2-(置換ピロール-1-イル)]-アル

キル]-ピラン-2-オンを開示する。他のHMG-C α レダクターゼ阻害剤も当業者の知るところであろう。本発明の化合物と組合せして使用し得る、HMG-C α レダクターゼ阻害剤を含有する市販製品の例には、Baycol (登録商標)、Lescol (登録商標)、Lipitor (登録商標)、Mevacor (登録商標)、Pravachol (登録商標)、及びZocor (登録商標) が含まれる。

【0181】HMG-C α シンターゼ阻害剤も本発明の組合せ療法の態様における第二の化合物として使用され得る。HMG-C α シンターゼ阻害剤という用語は、HMG-C α シンターゼ酵素により触媒される、アセチル-補酵素Aとアセトアセチル-補酵素Aからヒドロキシメチルグルタリル-補酵素Aの生合成を阻害する化合物に言及する。そのような阻害は、標準アッセイにより当業者なら容易に測定し得る (例えば、Methods of Enzymology, 35:155-160 (1975); 及び Methods of Enzymology, 110:19-26 (1985)、及びそこに引用されている文献)。多種多様なこれらの化合物を以下に記載して参照する。米国特許第5, 120, 729号はある種の β -ラクタム誘導体を開示する。米国特許第5, 064, 856号は、微生物MF5253の培養により製造されるある種のスピロラクトン誘導体を開示する。米国特許第4, 847, 271号は、11-(3-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-オキセチル)-3, 5, 7-トリメチル-2, 4-ウンデカジエノン酸誘導体のような、ある種のオキセタン化合物を開示する。他のHMG-C α シンターゼ阻害剤も当業者の知るところであろう。

【0182】HMG-C α レダクターゼの遺伝子発現を減少させる化合物も本発明の組合せ療法の態様における第二の化合物として使用され得る。これらの薬剤は、DNAの転写を阻止するHMG-C α レダクターゼ転写阻害剤か又はHMG-C α レダクターゼをコードするmRNAのタンパク質への翻訳を防ぐ翻訳阻害剤であり得る。そのような阻害剤は、転写や翻訳に直接影響を及ぼすか、又はコレステロール生合成カスケードにある1種又はそれ以上の酵素により上記の属性を有する化合物へ生物変換されるか、上記の活性を有するイソプレノイド代謝物の蓄積を導く場合がある。そのような調節は、標準アッセイにより当業者なら容易に測定し得る (例えば、Methods of Enzymology, 110:9-19, 1985)。そのような化合物をいくつか以下に記載して参照するが、他のHMG-C α レダクターゼ遺伝子発現阻害剤も当業者の知るところであろう。米国特許第5, 041, 432号は、ある種の15-置換ラノステロール誘導体を開示する。HMG-C α レダクターゼの生合成を抑制する他の酸素化ステロールが E. I. Mercer (Prog. Lip. Res., 32:357-416, 1993) に論じられている。

【0183】CETP阻害剤としての活性を有する化合物も本発明の組合せ療法の態様における第二の化合物として役立ち得る。CETP阻害剤という用語は、コレステリルエステル輸送タンパク質 (CETP) が介在する、様々なコレステリルエステル及びトリグリセリドのHDLからLDLやVLDLへの輸送を阻害する化合物に言及する。多種多様なこれらの化合物を以下に記載して参照するが、他のCETP阻害剤も当業者の知るところであろう。米国特許第5, 512, 548号は、CETP阻害剤としての活性を有するある種のポリペプチド誘導体を開示するが、ある種のCETP阻害的なローゼンオノラクトン誘導体及びコレステリルエステルのホスフェート塩含有類似体は、J. Antibiot., 49(8):815-816(1996)及びBioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954(1996)にそれぞれ開示されている。本発明の化合物と組合せて使用され得る他のCETP阻害剤は、WO99/20302号、EP796846号、EP818197号、EP818448号、WO99/14204号、WO99/41237号、WO95/04755号、WO96/15141号、WO96/05227号、DE19704244号、DE19741051号、DE19741399号、DE19704243号、DE19709125号、DE19627430号、DE19832159号、DE19741400号、JP11049743号及びJP09059155号に開示されている。本発明の化合物と組合せて使用し得る好ましいCETP阻害剤には、[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メトキシメチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2-ヒドロキシ-エチルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル; [2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3,

4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル; 及び[2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-イソプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-クロロ-2-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 2-シクロプロピル-4-[(3, 5-ジクロロ-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロブチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-メトキシメチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; [2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2-ヒドロキシ-エチルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2-ヒドロキシ-エチルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル; [2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-

3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル; [2S, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-シクロプロピル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル; 及び [2R, 4S] 4-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸プロピルエステル、及びその製薬的に許容される塩及びプロドラッグ、及びそのプロドラッグの塩が含まれる。

【0184】ACAT阻害剤も本発明の組合せ療法の態様における第二の化合物として役立ち得る。ACAT阻害剤という用語は、アシルCoA:コレステロールアシルトランスファー酵素による食物コレステロールの細胞内エステル化を阻害する化合物に言及する。そのような阻害は、Journal of Lipid Research, 24:1127 (1983)に記載のHeider et al.の方法のような標準アッセイにより当業者により容易に測定し得る。多種多様なこれらの化合物を以下に記載して参照するが、他のACAT阻害剤も当業者の知るところであろう。米国特許第5, 510, 379号はある種のカルボキシルホネートを開示するが、WO96/26948号とWO96/10559号はいずれもACAT阻害剤活性を有する尿素誘導体を開示する。

【0185】スクアレンシンターゼ阻害剤としての活性を有する化合物も本発明の組合せ療法の態様における追加の化合物として役立ち得る。スクアレンシンターゼ阻害剤という用語は、2分子のファルネシルピロホスフェートを濃縮してスクアレンを形成する、スクアレンシンターゼ酵素により触媒される反応を阻害する化合物に言及する。そのような阻害は、標準法により当業者なら容易に測定し得る (Methods of Enzymology, 15:393-454 (1969); 及び Methods of Enzymology, 110:359-373 (1985)、及びそこに引用されている文献)。スクアレンシンターゼ阻害剤の要約が Curr. Op. Ther. Patents, 861-4, (1993) に編集されている。ヨーロッパ特許出願公開番号0567026A1号は、スクアレンシンターゼ阻害剤としてのある種の4, 1-ベンゾオキサゼピン誘導体、及び高コレステロール血症の治療と殺真菌剤としてのその使用を開示する。ヨーロッパ特許出願公開番号0645378A1号は、スクアレンシンターゼ阻害剤としてのある種の7又は8員ヘテロ環、及び高コレステロール血症と真菌感染の治療と予防におけるその使用を開示する。ヨーロッパ特許出願公開番号0645377A1号は、高コレステロール血症又は冠血管硬化症の治療に有用なスクアレンシンターゼ阻害剤としてのある種のベンゾオキサゼピン誘導体を開示する。ヨーロッパ特許出願公開番号0611749A1号は、

アテローム硬化症の治療に有用なある種の置換されたアミン酸(amic acid)誘導体を開示する。ヨーロッパ特許出願公開番号0705607A2号は、抗-高トリグリセリド血症剤として有用なある種の縮合7又は8員ヘテロ環式化合物を開示する。PCT公開WO96/09827号は、ベンゾオキサゼピン誘導体とベンゾチアゼピン誘導体を包含する、コレステロール吸収阻害剤とコレステロール生合成阻害剤のある種の組合せを開示する。ヨーロッパ特許出願公開番号0701725A1号は、血漿コレステロール及びトリグリセリド低下活性を有する、ベンゾオキサゼピン誘導体を包含するある種の光学活性化合物を製造する方法を開示する。抗コレステロール血症を含む高脂血症のために販売され、アテローム硬化症の予防又は治療に役立てることを意図している他の化合物には、Colestid (登録商標)、LoCholest (登録商標) 及びQuestran (登録商標) のような胆汁酸金属イオン封鎖剤; 及びAtromid (登録商標)、Lopid (登録商標) 及びTricor (登録商標) のようなフィブリン酸誘導体が含まれる。これらの化合物はまた本発明の化合物と組合せても使用し得る。

【0186】過剰なトリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロール、コレステロールエステル又はグルコースの存在から生じる、特に肥満、高脂血症、高リポタンパク血症、X症候群等の病態の治療に一般に使用されている、リパーゼ阻害剤及び/又はグルコシダーゼ阻害剤とともに、本発明の化合物が投与され得ることも考慮されている。

【0187】いかなるリパーゼ阻害剤又はグルコシダーゼ阻害剤も、本発明の化合物と組合せて利用し得る。好ましいリパーゼ阻害剤は、オルリスタットのような胃又は脾臓のリパーゼ阻害剤を含む。好ましいグルコシダーゼ阻害剤はアミラーゼ阻害剤を含む。

【0188】リパーゼ阻害剤は、食物トリグリセリドの遊離脂肪酸とモノグリセリドへの代謝分解を阻害する化合物である。通常の生理学的条件では、脂肪分解は、リパーゼ酵素の活性化セリン残基のアシル化を含む2工程プロセスを経て起こる。これにより脂肪酸-リパーゼのヘミアセタール中間体が産生され、次いでこれが開裂してジグリセリドを放出する。さらなる脱アシル化の後で、このリパーゼ-脂肪酸中間体が開裂し、遊離リパーゼ、モノグリセリド及び脂肪酸を生じる。生成した遊離脂肪酸とモノグリセリドは胆汁酸-リン脂質ミセルに取り込まれ、これが小腸刷子縁のレベルで次に吸収される。ミセルは、最終的にキロミクロンとして末梢循環に入る。従って、摂取された脂肪前駆体の吸収を選択的に制限するか又は阻害するリパーゼ阻害剤を包含する化合物は、肥満、高脂血症、高リポタンパク血症、X症候群等を包含する病態の治療に有用である。

【0189】脾臓のリパーゼは、1と3の炭素位置にお

いて、トリグリセリドからの脂肪酸代謝分解に介在する。摂取された脂肪が代謝される主要部位は、上部小腸での脂肪分解に必要な量よりかなり過剰に通常分泌される膵臓リパーゼによる、十二指腸と近位空腸である。膵臓リパーゼが食物トリグリセリドの吸収に必要とされる主要酵素なので、その阻害剤は肥満及び他の関連した病態の治療に有用性がある。

【0190】胃のリパーゼは免疫学的に別個のリパーゼであり、食物脂肪の消化の約10~40%に貢献している。胃リパーゼは、機械刺激、食物摂取、脂肪食の存在、又は交感神経系に反応して分泌される。摂取された脂肪の胃での脂肪分解は、小腸での膵臓リパーゼ活性を引き起こすのに必要とされる脂肪酸を供給する点で生理学的に重要であり、膵不全に関連した様々な生理学的及び病理学的状態での脂肪吸収にとっても重要である。例えば、C. K. Abrams et al., *Gastroenterology*, 92, 125 (1987) を参照のこと。

【0191】当業者には様々なリパーゼ阻害剤が知られている。しかしながら、本発明の方法、医薬組成物及びキットの実施において概して好ましいリパーゼ阻害剤は、リボスタチン、テトラヒドロリアスタチン（オルリスタット）、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン、エステラスチン、エベラクトンA、エベラクトンB及びRHC80267からなる群から選択されるものである。

【0192】膵臓リパーゼ阻害剤のリボスタチン、2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-ホルムアミド-4-メチル-バレリルオキシ]-2-ヘキシル-3-ヒドロキシ-7, 10-ヘキサデカン酸ラクトン、及びテトラヒドロリアスタチン（オルリスタット）、2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-ホルムアミド-4-メチル-バレリルオキシ]-2-ヘキシル-3-ヒドロキシ-ヘキサデカン酸ラクトン、及び様々な置換されたN-ホルミルロイシン誘導体、及びその立体異性体は、米国特許第4, 598, 089号に開示されている。

【0193】膵臓リパーゼ阻害剤、FL-386、1-[4-(2-メチルプロピル)シクロヘキシル]-2-[(フェニルスルホニル)オキシ]-エタノン、及びそれに関連した様々な置換されたスルホネート誘導体は、米国特許第4, 452, 813号に開示されている。

【0194】膵臓リパーゼ阻害剤、WAY-121898、4-フェノキシフェニル-4-メチルピペリジン-1-イル-カルボキシレート、及びその様々なカルバメートエステル、及びそれに関連した製薬的に許容される塩は、米国特許第5, 512, 565号；5, 391, 571号；及び5, 602, 151号に開示されている。

【0195】膵臓リパーゼ阻害剤、Bay-N-3176、N-3-トリフルオロメチルフェニル-N'-3-

クロロ-4'-トリフルオロメチルフェニル尿素、及びそれに関連した様々な尿素誘導体は、米国特許第4, 405, 644号に開示されている。

【0196】膵臓リパーゼ阻害剤のバリラクトン、及び *Actinomycetes* 株、MG147-CF2の微生物培養によるその製造法は、Kitahara, et al., *J. Antibiotics*, 40 (11), 1647-1650 (1987) に開示されている。

【0197】膵臓リパーゼ阻害剤のエステラシン (esteracin)、及び *Streptomyces* 株、ATCC31336の微生物培養によるその製造法は、米国特許第4, 189, 438号及び4, 242, 453号に開示されている。

【0198】膵臓リパーゼ阻害剤のエベラクトンA及びエベラクトンB、及び *Actinomycetes* 株、MG7-G1の微生物培養によるその製造法は、Umezawa, et al., *J. Antibiotics*, 33, 1594-1596 (1980) に開示されている。モノグリセリド形成の抑制におけるエベラクトンA及びエベラクトンBの使用が日本公開特許08-143457号、1996年6月4日公開に開示されている。

【0199】リパーゼ阻害剤、RHC80267、シクロ-O, O'-[(1, 6-ヘキサンジール)-ビス-(イミノカルボニル)ジオキシム、及びそれに関連した様々なビス(イミノカルボニル)ジオキシムは、Petersen, et al., *Liebig's Annalen*, 562, 205-229 (1949) に記載されるように製造され得る。心筋のリボタンパク質リパーゼの活性を阻害するRHC80267の能力は、Carroll, et al., *Lipids*, 27, pp. 305-307 (1992) 及びChuang, et al., *J. Mol. Cell Cardiol.*, 22, 1009-1016 (1990) に開示されている。

【0200】グルコシダーゼ阻害剤は、複合炭水化物が、生体の利用し得る単純な糖、例えばグルコースへ、グリコシドヒドラーゼ、例えばアミラーゼやマルターゼにより酵素的に加水分解するのを阻害する。グルコシダーゼの速い代謝作用により、特に高レベルの炭水化物を摂取した後では、食事性の高血糖状態を生じるが、脂肪過多や糖尿病の患者では、インスリン分泌が亢進され、脂肪合成が増加し、脂肪分解が減少する。そのような高血糖の後では、増大されたインスリンレベルが存在するために、しばしば低血糖症が生じる。さらに、低血糖症と胃に残っているキムスの双方により胃液の産生が促進され、胃炎や十二指腸潰瘍の発症を開始させるか又は誘引する。従って、グルコシダーゼ阻害剤は炭水化物の胃内通過を速め、小腸からのグルコース吸収を阻害することに有用性があると知られている。さらに、脂肪組織の脂質へ炭水化物が変換されること、及び引き続き食物脂肪が脂肪組織沈着へ取込まれることがそれにより減少又は遅延される。それに由来する心身に有害な異常状態を抑制又は予防するという副次効果もある。

【0201】本発明の化合物と組合せて、どんなグルコ

シダーゼ阻害剤も利用し得るが、概して好ましいグルコシダーゼ阻害剤はアミラーゼ阻害剤を含む。アミラーゼ阻害剤は、デンプン又はグリコーゲンのマルトースへの酵素分解を阻害するグルコシダーゼ阻害剤である。そのような酵素分解の阻害は、グルコースやマルトースを含む、生体が利用し得る糖の量、並びにそれから生じる心身に有害な病態を減少させる点で有益である。

【0202】多種多様なグルコシダーゼ阻害剤及びアミラーゼ阻害剤が当業者に知られている。しかしながら、本発明の方法及び医薬組成物の実施において、概して好ましいグルコシダーゼ阻害剤は、アカルボース、アジボシン、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテート、MDL-25637、カミグリボース、テンダミスタト、AI-3688、トレスタチン、プラジミシン-Q、及びサルボスタチンを含む群から選択される阻害剤である。

【0203】グルコシダーゼ阻害剤のアカルボース、O-4, 6-ジデオキシ-4-[[(1S, 4R, 5S, 6S)-4, 5, 6-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキセン-1-イル]アミノ]- α -グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-D-グルコースとそれに関連した様々なアミノ糖誘導体、及びActinoplanes 株、SE50 (CBS961.70)、SB18 (CBS957.70)、SE82 (CBS615.71)、SE50/13 (614.71) 及びSE50/110 (674.73) の微生物培養によるその製造法は、米国特許第4,062,950号及び4,174,439号にそれぞれ開示されている。

【0204】アジボシン1型及び2型からなる、グルコシダーゼ阻害剤のアジボシンは、米国特許第4,254,256号に開示されている。さらに、アジボシンの製造及び精製法は、Namiki, et al., J. Antibiotics, 35, 1234-1236 (1982) に開示されている。

【0205】グルコシダーゼ阻害剤のボグリボース、3, 4-ジデオキシ-4-[[(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル)アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピイノシトールとそれに関連した様々なN-置換シュードアミノ糖は、米国特許第4,701,559号に開示されている。

【0206】グルコシダーゼ阻害剤、ミグリトール、(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-ヒドロキシメチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3, 4, 5-ヒペリントリオールとそれに関連した様々な3, 4, 5-トリヒドロキシヒペリジンは、米国特許第4,639,436号に開示されている。

【0207】グルコシダーゼ阻害剤のエミグリテート、p-[[2-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ヒペリジノ]エトキシ]安息香酸エチルとそれに関連した様々な

誘導体及びその製薬的に許容される酸付加塩は、米国特許第5,192,772号に開示されている。

【0208】グルコシダーゼ阻害剤のMDL-25637、2, 6-ジデオキシ-7-O- β -D-グルコピラノシル-2, 6-イミノ-D-グリセロール-グルコヘパチトール、それに関連した様々なホモ二糖類、及びその製薬的に許容される酸付加塩は、米国特許第4,634,765号に開示されている。

【0209】グルコシダーゼ阻害剤、カミグリボース、メチル 6-デオキシ-6-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ヒペリジノ]- α -D-グルコピラノシドセスキヒドレートとそれに関連したデオキシノジリマイシン誘導体、その製薬的に許容される様々な塩、及びその製造の合成法は、米国特許第5,157,116号及び5,504,078号に開示されている。

【0210】アミラーゼ阻害剤のテンダミスタト、それに関連した様々な環状ペプチド、及びStreptomyces tenacellus株4158又はHAG1226の微生物培養によるその製造法は、米国特許第4,451,455号に開示されている。

【0211】アミラーゼ阻害剤のAI-3688、それに関連した様々な環状ポリペプチド、及びStreptomyces aureofaciens 株FH1656の微生物培養によるその製造法は、米国特許第4,623,714号に開示されている。

【0212】トレスタチンA、トレスタチンB及びトレスタチンCの混合物からなるアミラーゼ阻害剤のトレスタチン、それに関連した様々なトレハロース含有アミノ糖、及びStreptomyces dimorphogenes株NR-320-OM7HB及びNR-320-OM7HBSの微生物培養によるその製造法は、米国特許第4,273,765号に開示されている。

【0213】グルコシダーゼ阻害剤のプラジミシン-Q、及びActinomyces verrucospora株R103-3又はA10102の微生物培養によるその製造法は、米国特許第5,091,418号及び5,217,877号にそれぞれ開示されている。

【0214】グルコシダーゼ阻害剤のサルボスタチン、それに関連した様々なシュードサッカリド、その様々な製薬的に許容される塩、及びStreptomyces albus 株ATCC21838の微生物培養によるその製造法は、米国特許第5,091,524号に開示されている。

【0215】好ましいリパーゼ阻害剤は、リプスタチン、テトラヒドロリプスタチン、FL-386、WAY-121898、Bay-n-3176、バリラクトン、エステラシン、エベラクトンA、エベラクトンB、RHC80267、それらの立体異性体、及び前記化合物と立体異性体の製薬的に許容される塩からなる群から選択される化合物を含む。特に好ましいのはテトラヒド

ロリアスタチン化合物である。

【0216】好ましいグルコシダーゼ阻害剤は、アカルボース、アジボシン、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテート、MDL-25637、カミグリボース、ブラジミシン-Q、及びサルボスタチンからなる群から選択される化合物を含む。特に好ましいグルコシダーゼ阻害剤はアカルボースである。特に好ましいグルコシダーゼ阻害剤は、テンダミスタット、AI-3688及びトレスタチンからなる群から選択されるアミラーゼ阻害剤をさらに含む。

【0217】さらに、本発明の組合せには、本発明の1種より多い化合物の使用、及び本発明の化合物と他のMTP阻害剤及び/又はアポB分泌阻害剤の使用が含まれる。様々なアポB分泌/MTP阻害剤が当業者に知られている。本発明の方法及び医薬組成物の実施においては任意のアポB分泌/MTP阻害剤が使用され得るが、概して好ましいアポB分泌/MTP阻害剤には、例えばヨーロッパ特許出願公開番号EP643057号、EP719763号、EP753517号、EP764647号、EP765878号、EP779276号、EP779279号、EP799828号、EP799829号、EP802186号、EP802188号、EP802192号及びEP802197号；PCT出願公開番号WO96/13499号、WO96/33193号、WO96/40640号、WO97/26240号、WO97/43255号、WO97/43257号、WO98/16526号及びWO98/23593号；及び米国特許第5,595,872号；5,646,162号；5,684,014号；5,712,279号；5,739,135号及び5,789,197号に開示される化合物が含まれる。

【0218】特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤は、PCT出願公開番号WO96/40640号及びWO98/23593号に開示されるビフェニル-2-カルボン酸-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミド誘導体である。PCT出願公開番号WO96/40640号及びWO98/23593号に開示され、本発明の方法及び医薬組成物に有用である特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤は、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]アミド、及び4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(アセチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]アミドである。

【0219】もう1つの特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤のクラスは、米国特許第5,595,872号；5,721,279号；5,739,135号及び5,789,197号に開示されている。

【0220】米国特許第5,595,872号；5,721,279号；5,739,135号及び5,789,197号に開示され、本発明の方法及び医薬組成物に有用である特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤は、9-(4-{4-[4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-ブチル-9H-フルオレン-9-カルボン酸-(2,2,2-トリフルオロエチル)-アミド、及び9-{4-[4-(2-ベンゾチアゾール-2-イル-ベンゾイルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-9H-フルオレン-9-カルボン酸-(2,2,2-トリフルオロエチル)-アミドである。

【0221】もう1つの特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤のクラスは、PCT出願公開番号WO98/16526号に開示されている。PCT出願公開番号WO98/16526号に開示され、本発明の方法及び医薬組成物に有用である特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤は、[11a-R]-8-[4-シアノフェニル)メトキシ]-2-シクロペンチル-7-(プロプ-2-エニル)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[1,2b]イソキノリン-1,4-ジオン、及び[11a-R]-シクロペンチル-7-(プロプ-2-エニル)-8-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]-2,3,11,11a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[1,2b]イソキノリン-1,4-ジオンである。

【0222】もう1つの特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤のクラスは、米国特許第5,684,014号に開示されている。米国特許第5,684,014号に開示され、本発明の方法及び医薬組成物に有用である特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤は、2-シクロペンチル-2-[4-(2,4-ジメチル-ピリド[2,3-b]インドール-9-イルメチル)-フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-アセトアミドである。

【0223】さらにもう1つの特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤のクラスは、米国特許第5,646,162号に開示されている。米国特許第5,646,162号に開示され、本発明の方法及び医薬組成物に有用である特に好ましいアポB分泌/MTP阻害剤は、2-シクロペンチル-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-アセトアミドである。

【0224】本特許出願に引用されているあらゆる文献は参照により本明細書に組込まれている。本発明のもう1つの態様では、式Iの化合物は別の抗肥満薬と組み合わせ使用し得る。追加の抗肥満薬は、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬、コレシストキニンA作動薬、モノアミン再吸収阻害剤、交換神経作用薬、セロトニン作用薬、ドーパミン作動薬、メラニン細胞刺激ホルモン受容

体作動薬又は模倣薬、メラニン細胞刺激ホルモン受容体類似体、カンナビノイド受容体拮抗薬、メラニン凝集ホルモン拮抗薬、レプチン、レプチン類似体、レプチン受容体作動薬、ガラニン拮抗薬、リパーゼ阻害剤、ボンベシン作動薬、NPY-1又はNPY-5のような神経ペプチドY拮抗薬、サイロシメティック薬、デヒドロエピアンドロステロン又はその類似体、グルココルチコイド受容体作動薬又は拮抗薬、オレキシン受容体拮抗薬、ウロコルチン結合タンパク質拮抗薬、グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬、及び毛様体神経栄養因子からなる群から好ましくは選択される。

【0225】特に好ましい抗肥満薬は、シブトラミン、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、プロモクリプチン、フェンテルミン、エフェドリン、レプチン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}安息香酸、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}プロピオン酸及び{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-

| | |
|-----------------|----------------------------|
| ms | 質量スペクトル |
| APCI | 大気圧下の化学イオン化 |
| NMR | 核磁気共鳴 |
| h | 時間 |
| d | 日 |
| min | 分 |
| EDTA | エチレンジアミン四酢酸 |
| Triton-X (登録商標) | ポリオキシエチレンエーテル |
| SDS | ドデシル硫酸ナトリウム |
| SDS-PAGE | ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動 |
| g | グラム |
| mmol | ミリモル |
| mp | 融点 |

一般的な合成法

本発明の化合物は以下のスキーム1に示すように製造し得る。キノリンIIは、C. C. Price, et al., Journal of the American Chemical Society, 69, 374-376 (1947)の方法により製造し得る。キノリンIIのクロロキノリンIIIへの変換は、オキサリクロリド、POCl₃又はPCl₅を用いた処理により達成し得る。再結晶の後、クロロキノリンIIIは、ギ酸アンモニウム及びパラジウム/カーボン (palladium on carbon: 炭素付パラジウム) との反応により、アミノキノリンIVへ還元され得る。アミノキノリンIVの4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリドとの反応によりアミドVが生成し、これを水酸化リチウムで処理すると、加水分解してカルボン酸VIになり得る。当業者には知られ

-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェノキシ}酢酸からなる群から選択される化合物を含む。

【0226】以下に示す実施例は本発明の特別な態様を示すためのものであり、特許請求を含め、本明細書の範囲をいかなるやり方でも制限するものではない。

【0227】

【実施例】化学の実施例

本発明の化合物の代表的な製造法を以下に提供し、反応スキームにより説明する。これらの方法は、連続又は収斂した合成ルートで実行し得る。精製法には、結晶化、及び順相又は逆相クロマトグラフィーが含まれる。

【0228】一般的注意として、本明細書に記載される化合物の製造にはリモートな官能基 (例、1級アミン、2級アミン、カルボキシル) の保護が必要とされ得る。そのような保護の必要性は、リモートな官能基の性質や製造法の条件により変わるものである。そのような保護の必要性は当業者により容易に決定され得る。そのような保護/脱保護法の使用も技術分野の範囲内にある。保護基とその使用に関する一般的な説明についてはT. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照のこと。

【0229】以下の略号が本明細書で使用される。

ている通常のアミドカップリング条件下で適切なアミンVIIとカルボン酸VIを縮合させることにより一般式Iaのアミドが得られる。例えば、N, N'-ジアルキルカルボジイミド (好ましくは、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 [EDCI])、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、及びアミン塩基 (好ましくは、トリエチルアミン [TEA]) と、極性溶媒 (好ましくは、ジクロロメタン) において1~100時間 (好ましくは、一晚)、0°C~100°C (好ましくは、周囲温) で反応させることである。式VIIのアミンは市販品から入手されるか又は、例えば有機合成の教科書に示される方法を含め、当業者に知られた多様な方法により製造し得る。市販品からは入手できない、鏡像異性に富んだ形態の式VII

のアミンを得るための方法は、当業者に知られていて、鏡像異性的に純粋なキラル酸のジアステレオマー塩の選択的結晶化による分割法（例えば、A. Ault, Organic Synthesis, Collective Volumes, V:932-936 (1973)）又は、G. Alvara et al., Journal of the Chemical Society, Perkins Transcripts 1:777-783 (1998) に記載されているような鏡像異性選択合成法を包含する。さらに、アミン V I I 又はアミド I は、もしキラルならば、分取キラル高速液体クロマトグラフィーによりラセミ混合物の鏡像異性体を分割することにより鏡像異性的に純

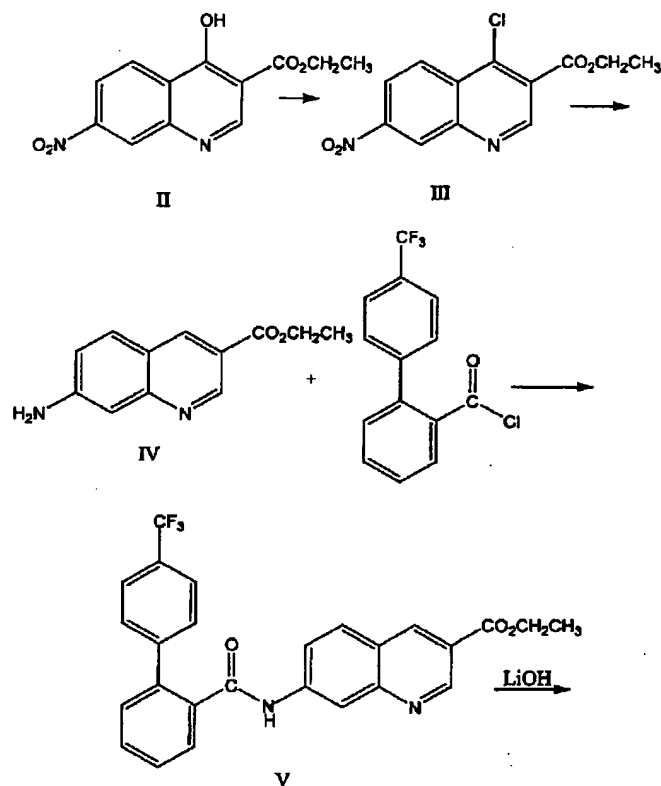
粋な形態で得ることが可能である。

【0230】本発明の化合物のアミド窒素が当技術分野でよく知られている方法を用いてアルキル化し得ることも特に言及される。例えば、アミド窒素は、ジメチルホルムアミドのような極性、非プロトン性の溶媒において、ヨードメタンのようなハロゲン化アルキルと水素化ナトリウム又は炭酸カリウムのような塩基を用いてアルキル化し得る。

【0231】

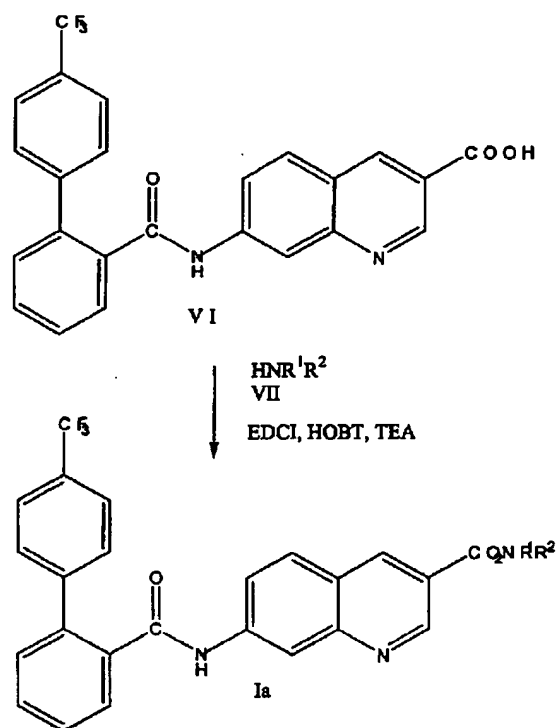
【化37】

スキーム 1



【0232】

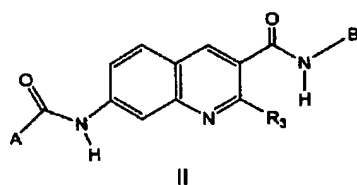
【化38】



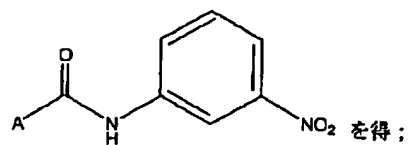
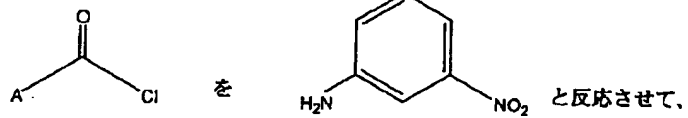
【0233】 R^3 が水素である式IIの化合物は、一般には以下のように合成し得る。

【0235】
【化40】

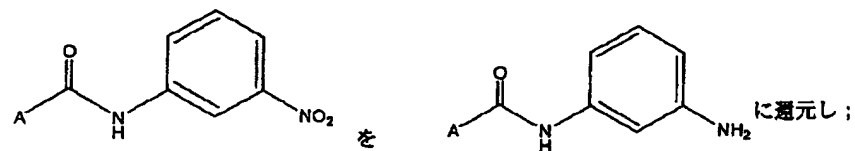
【0234】
【化39】



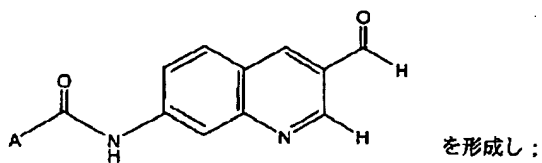
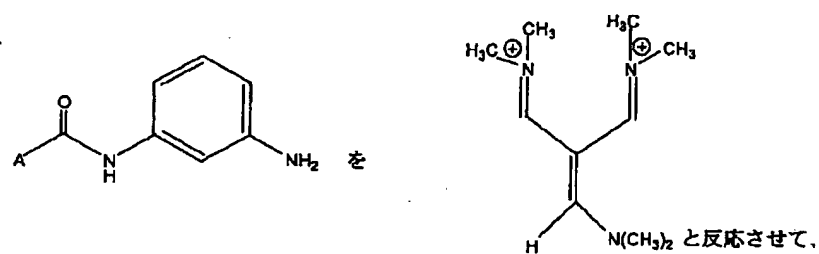
a.



b.



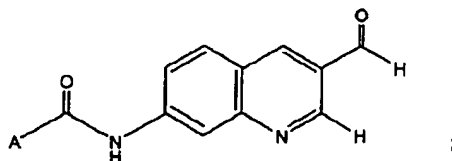
c.



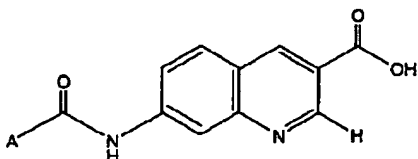
【0236】

【化41】

d.



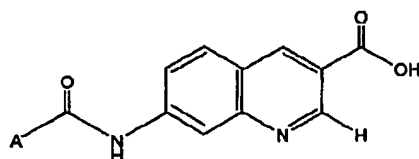
を酸化して、



を得；

及び

e.

を H_2N-B とカップリングさせて式 12 化合物を形成する。

【0237】上記方法の工程 a では、3-ニトロアニリン（アルドリッチ、ミルウォーキー、W I）と酸塩化物のカップリングによりニトロアミド化合物を合成し得る。活性化カルボン酸である酸塩化物は、当技術分野でよく知られている方法により、対応するカルボン酸から合成し得る。好ましい酸塩化物は、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリドである。酸から酸塩化物（又は酸ハロゲン化物）を合成するのに使用され得る試薬の例には、オキサリルクロリド、チオニルクロリド、 PCl_3 、 PBr_3 、 Ph_3P/CCl_4 及びシアヌル酸フッ化物が含まれる。アミンとカルボン酸（典型的には、酸塩化物のような活性化カルボン酸）のカップリングは当技術分野でよく知られている。本発明の工程 a の好ましいカップリング方法は、テトラヒドロフランのような極性、非プロトン性の溶媒においてトリエチルアミンのような塩基を使用する。カルボン酸又は誘導体をアミンとカップリングさせてアミドを形成させる多くの方法が報告されている。多くの方法は、アミンとのカップリングの前に、カルボン酸を酸塩化物や無水物へ活性化することを含む。アミンとの反応のために酸を直接活性化する多くのカップリング試薬には、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）のようなカルボジイミド、無水プロパンホスホン酸、及び様々なヒドロキシベンゾトリアゾール誘導体が含まれる。多くの場合、エステル、ニトリル又はアミドのような他のカルボン酸誘導体から所望のアミドへ相互転換することが可能である。これらの方法は、Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley, NY, 19

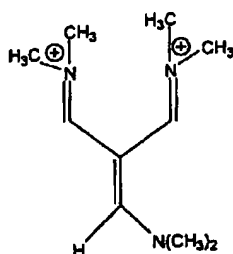
99, pp. 1941-1949, 1953-1957, 1978-1982, 1988-1990, 1973-1976 に要約されている。

【0238】上記方法の工程 b では、工程 a で作られたニトロアミドがアミノアミドへ還元される。ニトロ基のアミノ基への還元は当業者によく知られている。例えば、本発明の好ましい態様では、イソプロパノールと酢酸エチルの混合液において二水酸化パラジウム（Pearlman 触媒としても知られる）とギ酸アンモニウムが使用され得る。アリールニトロ基のアリールアミンへの還元は、多くの方法で達成されている。通常の方法には、パラジウム/カーボン又はラネー・ニッケルのような金属触媒及び水素ガスを用いた還元が含まれる。ヒドラジン/グラファイト又はシクロヘキセン/パラジウムを用いた転移水素化もまた有効である。様々な金属塩とホウ水素化ナトリウム、及び水素化アルミニウムリチウムのような他の水素化物供給源もまた使用され得る。ニトロ還元は亜鉛又はスズ及び塩酸を用いても達成されてきた。こういった方法については Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley, NY, 1999, pp. 821-828 に要約されている。

【0239】上記方法の工程 c では、工程 b で生成したアミノアミドをジアミン試薬（2-ジメチルアミノメチレン-1, 3-ビス（ジメチルイモニオ）プロパン）（以下の化合物）、好ましくはそのビス（テトラフルオロホウ酸）塩（ $2BF_4^-$ ）と反応させることにより、キノリン環系が形成される：

【0240】

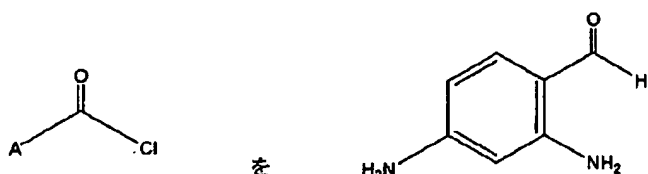
【化42】



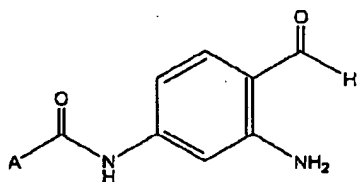
【0241】この工程で使用されるジアミン試薬は、プロモ酢酸又はプロモアセチルクロリドをオキシ塩化リン及びN,N-ジメチルホルムアミド、次いでテトラフルオロホウ酸と反応させることにより製造し得る。この試薬の生成については以下で特別に説明する。この試薬を使用してキノリン環系を形成することが有利なのは、高温の環化工程を必要としないからである。

【0242】上記の工程dでは、アルデヒド基を含有する、新たに形成されたキノリンが酸化され、キノリンカルボン酸を形成する。アルデヒド基のカルボン酸基への酸化は当業者のよく知るところである。本発明の好ましい酸化法は亜塩素酸ナトリウムを使用する。アルデヒド

1.

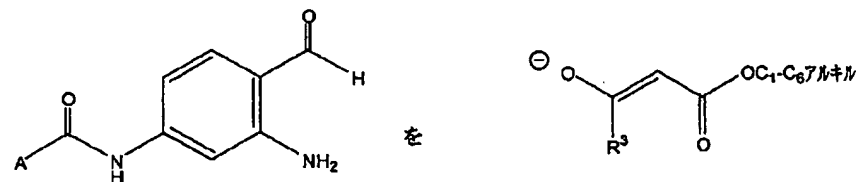


と反応させて、

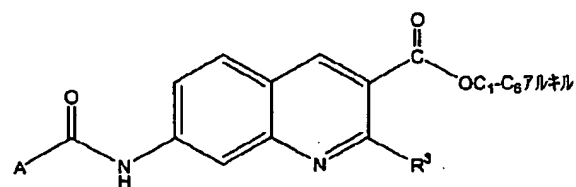


を形成し；

2.



と反応させて、



を得；

【0246】

【化44】

をカルボン酸へ酸化するのに使用し得る他の試薬には、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸ナトリウム、四酸化ルテニウム、過酸化水素、過塩素酸ナトリウム等が含まれる。

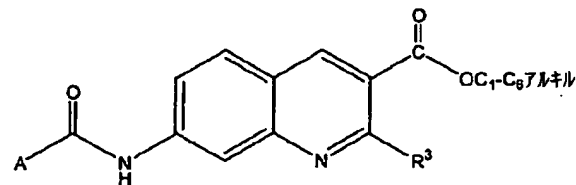
【0243】次いで、上記の工程dで形成されたキノリンカルボン酸を、 H_2N-B の式を有するアミンとカップリングさせる。アミンとカルボン酸のカップリングによりアミドを形成させることは当業者によく知られている。本発明の好ましいカップリング法は、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、トリエチルアミン、及びジクロロメタンを使用する。好ましいアミンは、フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミンである。カルボン酸又は誘導体をアミドへ変換する多くの方法が上記に示したように報告されている。

【0244】式Iの化合物は、以下のように合成することも可能である：

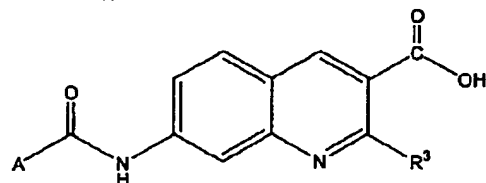
【0245】

【化43】

3.

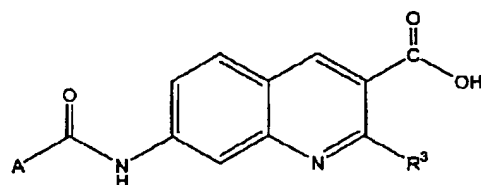


を加水分解して、



を得；及び

4.

を H₂N-B と反応させて、式 II 化合物を得る。

【0247】H₂N-Bと反応させて、式IIの化合物を得る。上記の工程1では、既知の化合物である2, 4-ジアミノベンズアルデヒドに酸塩化物を反応させてアミノアルデヒドアミドを形成する[例えば, Merlic, C. A. et al., J. Org. Chem., 1995, 60, 3365-3369を参照のこと]。この酸塩化物は、当技術分野でよく知られている方法により対応するカルボン酸から形成し得る。2, 4-ジアミノベンズアルデヒドは2, 4-ジニトロベンズアルデヒド(アルドリッチ、ミルウォーキー、WI)を還元して得ることも可能である。ニトロ基のアミノ基への還元はよく知られている。好ましい還元には、鉄粉、水酢酸及び酢酸エチルが使用される。アリアルニトロ基のアリアルアミンへの還元は多くの方法で達成されている。一般的な方法には、パラジウム/カーボン又はラネー・ニッケルのような金属触媒及び水素ガスを用いた還元が含まれる。ヒドラジン/グラファイト又はシクロヘキセン/パラジウムを用いた転移水素化もまた有効である。様々な金属塩とホウ水素化ナトリウム、及び水素化アルミニウムリチウムのような他の水素化物供給源もまた使用され得る。ニトロ還元は亜鉛又はスズ及び塩酸を用いても達成されてきた。こういった反応についてはRichard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., 1999, pp. 821-828に要約されている。

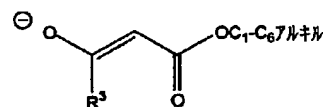
【0248】アミノアルデヒドアミドの形成は、酸塩化物と2, 4-ジアミノベンズアルデヒドのアミノ基とのカップリングにより達成される。この方法の好ましい態

様では、カップリングはポリ(4-ビニルピリジン)を使用して達成される。ポリ(4-ビニルピリジン)(CAS #9017-40-7)は、アルドリッチ、ミルウォーキー、WI由来のジビニルベンゼンと2%又は25%架橋したものとして得られる。ポリ(4-ビニルピリジン)の使用により、2, 4-ジアミノベンズアルデヒドの4-アミノ基での反応についての選択性が高められる。

【0249】上記の工程2では、アミノアルデヒドアミドを、以下の化合物の好ましくはナトリウム塩と反応させ、キノリンエステルを得る。この反応は水酢酸において実行され得る。

【0250】

【化45】

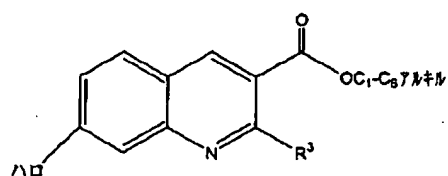


【0251】上記の工程3では、キノリンエステルを加水分解してキノリンカルボン酸を形成する。エステルの加水分解は当業者によく知られている。使用され得る好ましい試薬には、メタノール及びテトラヒドロフラン混合物中の水酸化ナトリウムのような塩基が含まれる。エステルをカルボン酸へ加水分解するために使用し得る他の試薬には、メタノール、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物中の、水酸化リチウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウムが含まれる。使用し得る追加の試薬につい

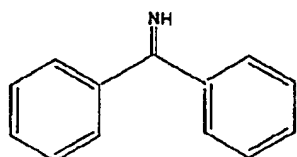
ては、Organic Reactions, 1976, 24, 187;及び E. Haslam, Tetrahedron, 1980, 36, 2409-2433 に説明されている。

【0252】上記の工程4では、キノリンカルボン酸をアミンの H_2N-B とカップリングさせ、式I Iの化合物を得る。好ましいアミンはフェニル-（2-ピリジル）-メチルアミンである。カルボン酸又は誘導体をア

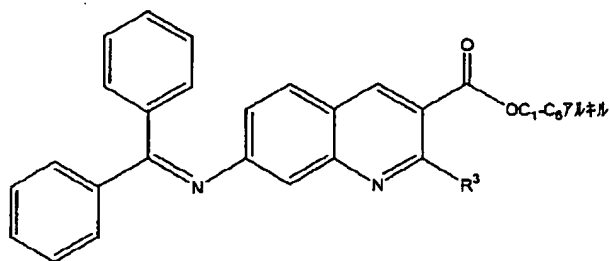
A.



を

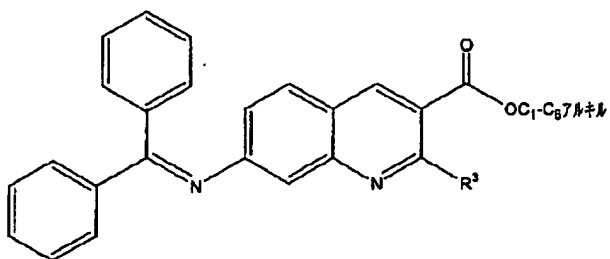


と反応させて

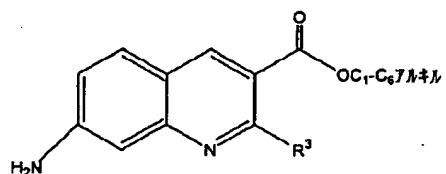


を得；

B.



を加水分解して



を形成し；

【0255】

【化47】

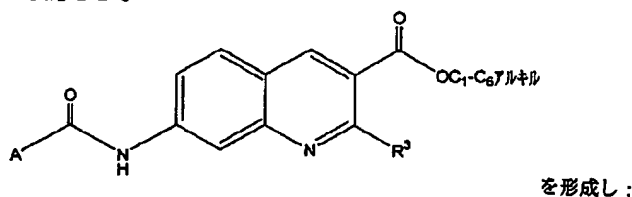
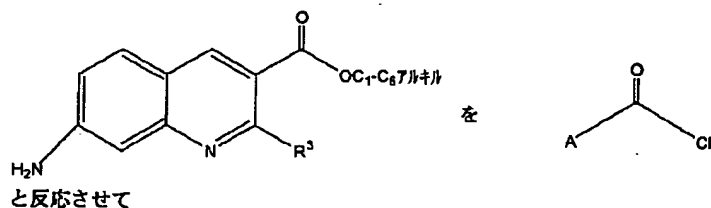
ミンとカップリングさせてアミドを形成させる多くの方法が上記のように報告されている。

【0253】式I Iの化合物は、以下の方法でも合成し得る：

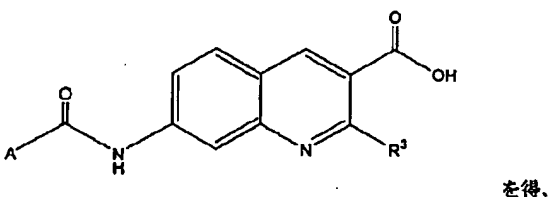
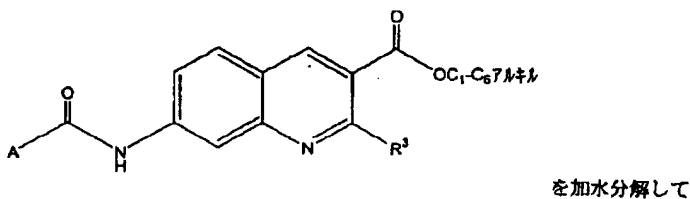
【0254】

【化46】

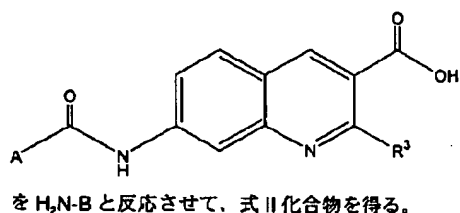
C.



D.



E.



【0256】上記の工程Aでは、ハロキノリンエステルをベンゾフェノンイミンと反応させてベンズヒドリリデンアミノキノリンエステルを形成させる。この反応を達成するのに使用する好ましい試薬には、トルエン中の、ベンゾフェノンイミン、トリ（ジベンジリジエンアセトン）ジパラジウム、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、及び *tert*-ブトキシドナトリウムが含まれる。ハロキノリンエステルは知られている。例えば、Silva, Y. et al., Acta Cient. Venez., 41, 130-131 (1990) を参照のこと。他のやり方では、ハロキノリンエステルは、4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒドを4-クロロ-2-アミノベンズアルデヒドへ還元することにより合成し得る。4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒドは、P. H. T. International, Inc., シャーロット、NCから入手できる。ニトロ基のアミノ基

への還元は当業者によく知られている。追加の好適な試薬の例が上記に示されている。好ましい還元には、鉄粉、塩酸及び水性エタノール溶媒が使用される。次いで、4-クロロ-2-アミノベンズアルデヒドを3-ヒドロキシ-アクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩と反応させ、ハロキノリンエステルを形成させる。

【0257】上記の工程Bでは、ベンズヒドリリデンアミノキノリンエステルを加水分解してアミノキノリンエステルを形成させる。好ましい加水分解試薬は、塩酸及びエタノールである。他の加水分解試薬には、鉍酸及び水、水素及びパラジウム/カーボン、及びヒドロキシルアミンが含まれる。

【0258】上記の工程Cでは、アミノキノリンエステルを酸塩化物と反応させ、アミドキノリンエステルを形成させる。好ましい反応条件にはジソプロピルアミン

／ CH_2Cl_2 が含まれる。酸塩化物（即ち、活性化カルボン酸）とアミンからアミドを形成させる反応は当業者によく知られていて、他の好適な試薬が上記に示されている。

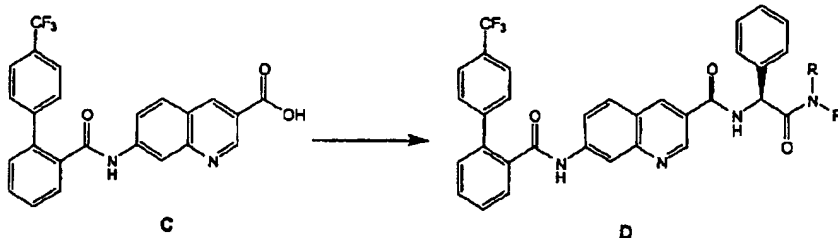
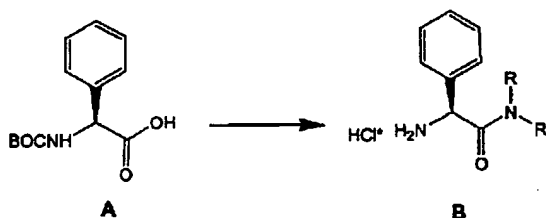
【0259】上記の工程Dでは、アミドキノリンエステルを加水分解してアミドキノリンカルボン酸を形成させる。好ましい試薬には、メタノール及びテトラヒドロフラン中の水酸化ナトリウムが含まれる。エステルをカルボン酸へ加水分解するために使用される他の試薬には、メタノール、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物中の水酸化リチウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウムが含まれる。エステル加水分解の他の例については、Organic Reactions, 1967, 24, 187;及び Tetrahedron, 1980, 36, 2409 に説明されている。

【0260】上記の工程Eでは、アミドキノリンカルボン酸を式HN-Bのアミンと反応させて、式IIの化合物を形成させる。

一般法2

【0261】

【化48】



【0265】Dの合成：B（6.52mM）、C（2.37g, 5.4mM）及びPyBrOP（2.52g, 5.4mM）をDMF（60mL）に溶かす。この混合液を0℃に冷却し、次いでジイソプロピルエチルアミン（2.82mL, 16.2mM）で処理する。この混合液を0℃で30分攪拌した後、室温まで温め、Cが消費されるまで攪拌を続ける。この混合液を水（200mL）に注ぎ、真空ろ過により沈澱物を回収する。固形物を酢酸エチル（100mL）に溶かし、混合液を硫酸マグネシウムで乾燥させる。混合液をろ過し、ろ液を減圧濃縮する。フラッシュクロマトグラフィーか再結晶法により残渣を精製し、Dを得る。

【0266】製造例1

4-クロロ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル：4-ヒドロキシ-7-ニトロキノリン

【0262】Bの合成：Boc-D-フェニルグリシン（5g, 19.9mmol）及びプロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBrOP）（9.28g, 19.9mmol）及びアミン（HNRR）（21.89mmol）の塩化メチレン溶液（70mL）に0℃でジイソプロピルエチルアミンを加えた。この混合物を0℃で30分攪拌した後、室温まで温めた。Boc-D-フェニルグリシンの消費がTLCで確認されるまで攪拌を続ける。この反応混合物を500mLの分離用フラスコに移し、エーテル（200mL）で希釈する。この混合液を1N HCl（100mL）、水（50mL）及び塩水（50mL）で連続的に洗浄する。エタノール分画を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を濃縮して無色の泡沫にする。この油状物を30%酢酸エチル/ヘキサン混合液に溶かし、シリカゲルのパッドを通してろ過する。このシリカゲルは追加の30%酢酸エチル/ヘキサン（250mL）で洗浄した。このろ液を濃縮して所望の生成物を無色の固形物として得る。

【0263】この固形物を3倍量の4M HCl/ジオキサンに溶かし、出発物質の消費がTLC分析で確認されるまで、室温でこの混合液を攪拌する。反応混合液を減圧濃縮して塩酸塩としてBを得る。

【0264】

【化49】

-3-カルボン酸エチルエステル（15.6g, 59.5mmol）をクロロホルム（250mL）に懸濁させ、オキサリルクロリド（20.7mL, 30.2g, 238mmol）を加えた後、ジメチルホルムアミド（0.4mL, 0.38g, 5.2mmol）を加えた。2.5h還流加熱した後、この混合物を、氷/水浴で冷やした2N水酸化ナトリウム水溶液300mLに加えた。30分間激しく攪拌した後、水層をクロロホルム（200mL）で抽出した。有機相を集めて水、塩水（brine）で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。真空ろ過した後、この溶液を真空濃縮して、ふわっとした褐色の固形物15.6gを得た。この固形物をソックスレー管へ移し、ソックスレー抽出器を利用して4hの間ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン溶液を真空濃縮して黄褐色の固形物14.68gを得

た。温アセトン400mlにこの固形物を溶かし、一晚0℃へ冷却して結晶化させた。この固形物を濾過して回収し、氷冷アセトンで濯ぎ、明黄色の針状物として表題

MS (APCI) 281及び283 (M+1)⁺

¹H NMR (CDCl₃) 1.45 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.50 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 8.42 (dd, 1H, J = 9.3, 2.2 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.98 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.29 (s, 1H).

【0268】製造例2

7-アミノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル: 4-クロロ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (14.57g, 51.9mmol) を、パラジウム/カーボン (10%パラジウム/カーボンと等量の水、2.91gを合わせたもの) を加えながらメタノール (210ml) に懸濁させた後、ギ酸アンモニウム (13.09g, 208mmol) を加えた。3h還流加熱した後、この混合物を温めながらCelite

MS (APCI) 217 (M+1)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 8.34 (bs, 2H), 8.96 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.03 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

【0270】製造例3

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリド: 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 (25g, 94mmol) をチオニルクロリド (35ml, 470mmol) と合わせ、この混

¹H NMR (CDCl₃) 7.37 (dd, 1H, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.55 (td, 1H, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.66 (td, 1H, J = 7.5, 1.3 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.11 (dd, 1H, J = 7.9, 1.2 Hz).

【0272】製造例4

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル: 7-アミノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (8.6g, 39.8mmol) をピリジン (12.9ml, 159mmol) 及び4-N,N-ジメチルアミノピリジン (0.5g, 4mmol) のクロロホルム溶液100mlと合わせた。4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリド (22.64g, 79.5mmol) のクロロホルム溶液100mlを加えながら、この混合液を攪拌した。2h還流加熱した後、混合液を真空濃縮し、酢酸エチル

MS (APCI) 465 (M+1)⁺; 463 (M-1)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.35 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.37 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 7.50-7.73 (m, 9H), 8.09 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.22 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 10.9 (s, 1H).

【0274】製造例5

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-

化合物9.91gを得た。

【0267】

【数1】

te (登録商標) で濾過し、追加のメタノールで濯ぎ、Celite (登録商標) から着色物を溶出させた。濾液を真空濃縮して、黄色の固形物13.6gを得た。この固形物をアセトン350mlと合わせ、生じたスラリーを1h攪拌した後、濾過し、濾液を濃縮し、黄色い固形物として表題化合物10.85gを得た。

【0269】

【数2】

合液を還流加熱した。2h後、混合液を真空濃縮し、明黄色の油状物として表題化合物26.5gを得た。

【0271】

【数3】

(600ml)に残渣をとり、1N塩酸水溶液 (2×200ml)、水、塩水で連続洗浄した。次いで有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、真空濃縮して赤い油状物29.4gを得た。シリカクロマトグラフィーによりこの油状物を精製し、70:30ジクロロメタン/ヘキサン溶液、ジクロロメタン、10:90酢酸エチル/ジクロロメタン溶液で連続的に溶出させた。生成物を含有する分画を真空濃縮し、黄色い固形物として表題化合物13.15gを得た。

【0273】

【数4】

カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (10.28g, 22.1mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (1.86g, 44.3mmol) を、テトラヒドロフラン、メタノール、水 (容量比

3:1:1) からの溶液 (125 ml) に加えた。周囲温で 3.5 h 撹拌した後、混合物を真空濃縮して、黄色い油状物の水性エマルジョンを得た。さらに水 (100 ml) を加え、効率よく撹拌しながら、1 N 塩酸水溶液を用いてこの混合液を酸性 (pH 2) にした。生成し

MS (APCI) 437 (M+1)⁺; 435 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.50-7.72 (m, 9H), 8.05 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0276】製造例6

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 (3-アミノ-4-ホルミル-フェニル)-アミド: 窒素パージした、メカニカルスターラーと温度プローブのついた 12 リットル容量の 3 つ口フラスコに、THF (4.3 L) と 2, 4-ジアミノベンズアルデヒド (50 g, 0.37 mol, 1 当量) を加えた。この溶液を -70℃ まで冷却 (ドライアイス/アセトン浴) し、ポリ (4-ビニルピリジン) (25% 架橋、アルドリッチ、ミルウォーキー、WI より入手) 210 g を加えた。4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリド (105 g, 0.37 mol, 1 当量) の THF 溶液 (1 L) を、温度を -60℃ 未満に保つような速度で加えた。この明橙色の反応液を 4 時間かけて室温まで温め、暗赤色の反応混合液を得た。[HPLC 分析では、モノアセチル化生成物 (保持時間 (リテンションタイム) (rt) = 4.8 min): ジアセチル化生成物 (rt = 3.1 min) の 18:1 混合物と共に、5% の残存出発物質 (rt = 18.8 min) であった: Agilent Technologies, パロアルト、CA の Zorbax SIL (150 mm), 2 mL/min, 90:10 ヘキサン/イソプロパノール, 0.1% ジエチ

MS (APCI) 385 (M+1)⁺; 383 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.65 (dd, 1H, J = 1.7, 8.7 Hz), 7.15 (br s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.46-7.68 (m, 6H), 7.74 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.57 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

【0278】製造例7

2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル: 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 (3-アミノ-4-ホルミル-フェニル)-アミド (769 mg, 2.0 mmol) 及びアセト酢酸エチル (260 mg, 2.0 mmol) を酢酸 10 ml に溶かし、80℃ で加熱した。2.5 h 後、この混合液を室温まで冷やし、水で希釈して、2 N NaOH を用いて pH 10 とした。この混合液を酢酸エチル (2 x 50 ml) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して黄色い固形物 815 mg を得た。この物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、0~10% 酢酸エ

タ固形物を真空ろ過により回収し、一晚空気を流してこの固形物を乾燥させ、真空乾燥して、黄色い粉末として表題化合物 9.0 g を得た。

【0275】

【数5】

ルアミン、250 nm、40℃]。1 N NaOH (450 mL) で反応を急停止させ、25℃ で一晚撹拌した。この反応混合液をろ過し、固形物を酢酸エチル (5 x 200 mL) で洗浄し、合わせた有機層を真空濃縮して褐色の油状物を得た。この油状物を CH₂Cl₂ (1.5 L) に溶かし、シリカゲル (EM Science、ギブズタウン、NJ、230~400 メッシュ、又は粒径 0.04~0.06 mm) (410 g) と Darco G-60 (登録商標) (10 g, BNL Fine Chemicals and Reagents) を加えた。このスラリーを 15 分撹拌してからろ過した。シリカを CH₂Cl₂ (5 x 200 mL) で洗浄した。合わせた有機層を真空濃縮し、塩化メチレンを 1:1 ヘキサン/ジイソプロピルエーテルに置き換えた。洗脱した生成物を吸引ろ過で回収し、空気乾燥して、明黄色の固形物として 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 (3-アミノ-4-ホルミル-フェニル)-アミド (40 g, 30%, HPLC ではモノアシル化物: ビスアシル化物 = 43:1) を得た。

【0277】

【数6】

チル/ジクロロメタンで溶出させ、黄色い泡沫として表題化合物 349 mg (36%) を得た。

MS (APCI) 479 (M+1)⁺, 477 (M-1)⁻

【0279】製造例8

2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸: 2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (345 mg, 0.72 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 1 ml、水 1 ml に溶かし、水酸化リチウム水和物 (61 mg, 1.44 mmol) を加えた。室温で 3 h 撹拌した後、揮発性の物質を蒸発させ、得られた混

合物を水10mlで希釈し、1N HClを用いてpH 1とした。生成した固形物を濾過してから空気乾燥させ、黄色い固形物として表題化合物326mgを得た。MS (APCI) 451 (M+1)⁺, 449 (M-1)⁻

【0280】製造例9

2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-安息香酸イソプロピルエステル: 2-(イソプロピルカルボキシ)-フェニルボロン酸(boronic acid) (S. Caron and J. M. Hawkins, J. Org. Chem. 1998, 63, 2054-2055) (2.2g, 10.6mmol) 及び2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(500mg, 2.75mmol)をトルエンに溶かした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(160mg, 0.14mmol)を加え、この反応容器を、真空と窒素ガスを3回交換することにより、バージした。10%炭酸ナトリウム溶液8mlを加え、反応混合液を1.5h還流加熱した。得られた混合液を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)させ、濾過して、真空濃縮した。10%酢酸エチル/ヘキサン溶液で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物を約70%の収率で得た。MS (APCI) 310 (M+1)⁺

【0281】製造例10

2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-安息香酸: 2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-安息香酸イソプロピルエステルをテトラヒドロフラン-メタノール-水の3:1:1混合液10mlに溶かし、水酸化リチウム-水和物(161mg, 3.84mmol)を加えた。室温で3h撹拌した後、揮発性の物質を真空除去し、この混合物に水5mlを加え、1N HClを用いてpH6にした。生成したスラリーを酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)させ、濾過して、真空濃縮し、表題化合物を得た。

MS (APCI) 268 (M+1)⁺, 266 (M-1)⁻

【0282】製造例11

7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル: 2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-安息香酸(325mg, 1.05mmol)をチオニルクロリド15mlに溶かし、この混合液を60℃で加熱した。4h後、揮発性の物質を真空除去し、残渣に7-アミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(100mg, 0.46mmol)を加え、1,2-ジクロロエタン(15ml)に溶かし、ジイソプロピルエチルアミン(300mg, 2.31mmol)を加えた。48h還流加熱した後、反応混合液を1N HClで洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)さ

せ、濾過して、真空濃縮した。50%酢酸エチル/ヘキサン溶液で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、生成した残渣を精製し、表題化合物180mg(85%)を得た。

MS (APCI) 466 (M+1)⁺, 464 (M-1)⁻

【0283】製造例11B

7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸: 7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(180mg, 0.387mmol)をテトラヒドロフラン-メタノール-水の3:1:1混合液5mlに溶かし、水酸化リチウム-水和物(50mg, 1.16mmol)を加えた。18h還流した後、揮発性の物質を真空除去し、この混合物に水を加え、1N HClを用いて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)させ、濾過して、真空濃縮し、表題化合物を得た。

MS (APCI) 438 (M+1)⁺, 436 (M-1)⁻

【0284】製造例12

2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ニコチン酸エチルエステル: 2-クロロニコチン酸エチル(1.86g, 10.0mmol)をジメトキシエタン10mlに溶かした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(347mg, 0.3mmol)を加え、この反応容器を、真空と窒素ガスを3回交換することにより、バージした。4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(2.09g, 11.0mmol)のジメトキシエタン溶液20mlをこの反応混合液に加え、次いで2M炭酸ナトリウム溶液10mlを加えた。反応混合液を90℃で1.5h加熱した後、冷却して、エーテル150mlで抽出した。有機層を2N NaOH 50ml、水2x50ml、及び塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させ、濾過して、真空濃縮し、褐色の油状物3.24gを得た。5~10%酢酸エチル/ヘキサン溶液で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによりこの物質を精製し、薄黄色の油状物として表題化合物2.34gを得た。

MS (APCI) 296 (M+1)⁺

【0285】製造例13

2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ニコチン酸: 2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ニコチン酸エチルエステル(2.33g, 7.9mmol)をテトラヒドロフラン-メタノール-水の3:1:1混合液40mlに溶かし、水酸化リチウム-水和物(828mg, 19.8mmol)を加えた。室温で一晩撹拌した後、揮発性の物質を真空除去し、この混合物に水75mlを加え、1N HClを用いてpH2にした。得

られたスラリーを酢酸エチル2×100mlで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させ、ろ過して、真空濃縮し、無色の固形物として表題化合物2.15gを得た。

MS (APCI) 268 (M+1)⁺, 269 (M-1)⁻

【0286】製造例14

7-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル: 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ニコチン酸(534mg, 2.0mmol)をジクロロメタン10mlに懸濁させ、オキサリクロリド(0.7ml, 8.0mmol)を加えた後、ジメチルホルムアミドを1滴加えた。室温で2h撹拌した後、揮発性の物質を真空除去し、この残渣をクロロホルム10ml、7-アミノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル(216mg, 1.0mmol)、ピリジン(0.2ml, 2.5mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.1mmol)を加えた。一晩還流加熱した後、反応混合液をジクロロメタン50mlで希釈し、35mlの2N NaOH、水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させ、ろ過して、真空濃縮し、褐色のガム570mgを得た。50~80%酢酸エチル/ヘキサン溶液で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによりこの物質を精製し、明黄色の固形物として表題化合物189mgを得た。

MS (APCI) 466 (M+1)⁺, 464 (M-1)⁻

【0287】製造例15

7-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-キノリン-3-カルボン酸: 7-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(160mg, 0.34mmol)をテトラヒドロフラン-メタノール-水の3:1:1混合液5mlに溶かし、水酸化リチウム-水和物(29mg, 0.69mmol)を加えた。室温で2.5h撹拌した後、揮発性の物質を真空除去し、この混合物に水5mlを加え、1N HClを用いてpH4にした。得られたスラリーをろ過して、黄色の固形物として表題化合物147mgを得た。

MS (APCI) 438 (M+1)⁺, 436 (M-1)⁻

【0288】製造例16

7-(2-ブロモベンゾイルアミノ)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル: 2-ブロモベンゾイルクロリド(5.38g, 24.5mmol)のクロロホルム溶液100mlを、7-アミノキノリン-3-カルボン酸エチル(2.65g, 12.25mmol)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(150mg, 1.2

3mmol)及びピリジン(3.96ml, 49mmol)のクロロホルム溶液100mlへ室温で滴加した。得られた溶液を4時間還流加熱した後、室温へ冷却した。このクロロホルム溶液を、希塩酸水溶液、水、及び塩水で連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮乾固させた。60:40ヘキサン/酢酸エチル溶液で溶出させるシリカゲルでこの残渣をクロマトグラフ処理し、固形状の泡沫として表題化合物を得た(2.45g, 収率: 50%)。

MS (M+1)⁺ 399.3

【0289】製造例17の表題化合物は、製造例16に記載のものと類似した方法により製造した。

【0290】製造例17

7-(2-ヨードベンゾイルアミノ)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:
収率: 55%

MS (M+1)⁺ 446.2

【0291】製造例18

7-[4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル: ジオキサン5mlへ、7-(2-ブロモベンゾイルアミノ)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(100mg, 0.25mmol)、炭酸カリウム(2.0M水溶液の0.25ml, 0.5mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(6.9mg, 0.0125mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体/ジクロロメタン(1:1)(10.2mg, 0.0125mmol)及び4-tert-ブチルベンゼンボロン酸(111.5mg, 0.63mmol)を連続して加えた。得られた混合液を脱気し、窒素環境下に置いた。脱気手順を5回繰り返し、反応混合液を窒素下で一晩還流加熱した。次いで反応混合液を室温まで冷やし、水へ注いだ。この水性混合物を酢酸エチルで抽出し、この酢酸エチル溶液を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮乾固させた。60:40ヘキサン/酢酸エチルで溶出させる分取厚層クロマトグラフィーにより残渣を精製し、表題化合物を得た(99mg, 収率: 87.3%)。

MS (M+1)⁺ 452.5

【0292】製造例19

7-[4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル: この表題化合物は、製造例18に記載のものと類似した方法により製造したが、7-(2-ブロモベンゾイルアミノ)キノリン-3-カルボン酸エチルエステルの代わりに7-(2-ヨードベンゾイルアミノ)キノリン-3-カルボン酸エチルエステルを使用した。

収率: 38%

MS (M+1)⁺ 396.4

【0293】製造例20～36の表題化合物は、製造例19に記載のものと類似した方法により製造した。

【0294】製造例20

7-[(4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 57%

MS (M+1)+410.5

【0295】製造例21

7-(2-ベンゾフラン-2-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 39%

MS (M+1)+436.2

【0296】製造例22～36の表題化合物は、製造例18に記載のものと類似した方法により製造した。

【0297】製造例22

7-[(4'-イソプロピル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 65%

MS (M+1)+438.5

【0298】製造例23

7-[(3'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 74%

MS (M+1)+410.5

【0299】製造例24

7-[(4'-エチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 91%

MS (M+1)+424.5

【0300】製造例25

7-[(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 99%

MS (M+1)+452.5

【0301】製造例26

7-[(4'-エチルスルファニル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 95%

MS (M+1)+456.6

【0302】製造例27

7-(2-ナフタレン-2-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 72%

MS (M+1)+446.1

【0303】製造例28

7-(2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 77%

MS (M+1)+440.5

【0304】製造例29

7-[(3',4'-ジメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 85%

MS (M+1)+425.4

【0305】製造例30

7-[(2'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 39%

MS (M+1)+411.6

【0306】製造例31

7-[(3'-フルオロ-4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 44%

MS (M+1)+429.3

【0307】製造例32

7-[(4'-エトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 58%

MS (M+1)+441.3

【0308】製造例33

7-[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 52%

MS (M+1)+439.3

【0309】製造例34

7-[(4'-プロポキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 38%

MS (M+1)+455.3

【0310】製造例35

7-[(4'-ブトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 29%

MS (M+1)+469.4

【0311】製造例36

7-[(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H

7-クロメン-8-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 57%

MS (M+1) + 478. 5

【0312】製造例37

7-[(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸: 7-[(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (99mg, 0. 22mmol) をエタノール 6ml と水 3ml に溶かした混合液へ水酸化リチウム (20. 0mg, 0. 48mmol) を加えた。この反応混合液を 1. 5h 還流加熱してから室温へ冷やした。エタノールを真空除去し、得られた水溶液へ塩酸水溶液 (0. 961M 溶液の 0. 46ml, 0. 44mmol) を加えた。形成した沈澱物を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥して白色の固形物として表題化合物を得た (75. 1mg, 収率: 80. 8%)。

MS (M+1) + 424. 3

【0313】製造例38~55の表題化合物は、製造例37に記載のものと類似した方法により製造した。

【0314】製造例38

7-[(ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 87%

MS (M+1) + 368. 4

【0315】製造例39

7-[(4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 69%

MS (M+1) + 382. 4

【0316】製造例40

7-(2-ベンゾフラン-2-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 69%

MS (M+1) + 408. 4

【0317】製造例41

7-[(4'-イソプロピル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 88%

MS (M+1) + 410. 5

【0318】製造例42

7-[(3'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 73%

MS (M+1) + 382. 4

【0319】製造例43

7-[(4'-エチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 91%

MS (M+1) + 396. 5

【0320】製造例44

7-[(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 81%

MS (M+1) + 424. 3

【0321】製造例45

7-[(4'-エチルスルファニル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 95%

MS (M+1) + 456. 6

【0322】製造例46

7-(2-ナフトレン-2-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 84%

MS (M+1) + 418. 5

【0323】製造例47

7-(2-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 78%

MS (M+1) + 412. 7

【0324】製造例48

7-[(3', 4'-ジメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 65%

MS (M+1) + 397. 2

【0325】製造例49

7-[(2'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 96%

MS (M+1) + 383. 1

【0326】製造例50

7-[(3'-フルオロ-4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 78%

MS (M+1) + 401. 2

【0327】製造例51

7-[(4'-エトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 76%

MS (M+1) + 413. 2

【0328】製造例52

7-[2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 77%

MS (M+1) + 411. 2

【0329】製造例53

7-[(4'-プロポキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

ル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 90%

MS (M+1)+427. 2

【0330】製造例54

7-[(4'-ブトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 93%

MS (M+1)+441. 2

【0331】製造例55

7-[(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-8-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 89%

MS (M+1)+450. 4

【0332】製造例56

2-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル: 3-メトキシサリチル酸メチル (1. 0 g, 5. 49 mmol) をテトラヒドロフラン 5 ml とジメチルホルムアミド 5 ml に溶かした溶液へ、ベンジルアルコール (0. 71 ml, 6. 86 mmol)、トリフェニルホスフィン (2. 16 g, 8. 23 mmol)、及びアゾジカルボン酸ジエチル (1. 3 ml, 8. 23 mmol) を室温で連続的に加えた。この反応液を室温で一晩攪拌し、次いで酢酸エチルを加え、得られた溶液を水と塩水で連続的に洗浄した。この酢酸エチル溶液を無水硫酸マトリウムで乾燥し、真空下で濃縮乾固させた。残渣にジエチルエーテルを加えて磨砕し、濾過して、トリフェニルホスフィンオキシドを除去した。このエーテル溶液を真空下で濃縮乾固させ、95: 5ヘキサン/酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、油状物として表題化合物を得た (870 mg, 収率: 58%)。

MS (M+1)+273. 1

【0333】製造例57~61の表題化合物は、製造例56に記載のものと類似した方法により製造した。

【0334】製造例57

2-シクロヘキシルメトキシ-安息香酸メチルエステル:

収率: 51%

MS (M+1)+248. 3

【0335】製造例58

2-(ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルメトキシ)-安息香酸メチルエステル:

収率: 69%

MS (M+1)+260. 3

【0336】製造例59

2-(ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル:

収率: 58%

MS (M+1)+290. 3

【0337】製造例60

2-ベンチルオキシ-安息香酸メチルエステル:

収率: 37%

MS (M+1)+222. 3

【0338】製造例61

2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル:

収率: 97%

MS (M+1)+278. 3

【0339】製造例62~66の表題化合物は、製造例37に記載のものと類似した方法により製造した。

【0340】製造例62

2-シクロヘキシルメトキシ-安息香酸:

収率: 100%

MS (M+1)+234. 3

【0341】製造例63

2-(ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルメトキシ)-安息香酸:

収率: 91%

MS (M+1)+246. 3

【0342】製造例64

2-(ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-安息香酸:

収率: 88%

MS (M+1)+447. 2

【0343】製造例65

2-ベンチルオキシ-安息香酸:

収率: 99. 6%

MS (M+1)+208. 3

【0344】製造例66

2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-安息香酸:

収率: 77%

MS (M+1)+264. 3

【0345】製造例67

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル: この表題化合物は、製造例134の方法に従って製造したが、2-ベンゾイル-3-メトキシ安息香酸及び7-アミノキノリン-3-カルボン酸 (ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミドの代わりに、2-シクロヘキシルメトキシ安息香酸及び7-アミノキノリン-3-カルボン酸エチルエステルをそれぞれ使用した。

(収率: 58%)

MS (M+1)+433. 2

【0346】製造例68~71の表題化合物は、製造例67に記載のものと類似した方法により製造した。

【0347】製造例68

7-[2-(ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カル

ボン酸エチルエステル:

収率: 69%

MS (M+1)+444. 2

【0348】製造例69

7-[2-(ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル
メトキシ)-3-メトキシベンゾイルアミノ]-キノ
リン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 88%

MS (M+1)+474. 6

【0349】製造例70

7-(2-ベンチルオキシベンゾイルアミノ)-キノ
リン-3-カルボン酸エチルエステル:

収率: 37%

MS (M+1)+406. 5

【0350】製造例71

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシベ
ンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエ
ステル:

収率: 51%

MS (M+1)+62. 5

【0351】製造例72~77の表題化合物は、製造例
37に記載のものと類似した方法により製造した。

【0352】製造例72

7-(2-シクロヘキシルメトキシベンゾイルアミ
ノ)-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 94%

MS (M+1)+404. 4

【0353】製造例73

7-[2-(ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル
メトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カル
ボン酸:

収率: 90%

MS (M+1)+416. 5

【0354】製造例74

7-[2-(ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル
メトキシ)-3-メトキシベンゾイルアミノ]-キノ
リン-3-カルボン酸:

収率: 96%

MS (M+1)+446. 5

【0355】製造例75

7-(2-ベンチルオキシベンゾイルアミノ)-キノ
リン-3-カルボン酸:

収率: 95%

MS (M+1)+378. 4

【0356】製造例76

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシベ
ンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 80%

MS (M+1)+434. 5

【0357】製造例77

7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシベンゾイル
アミノ)-キノリン-3-カルボン酸:

収率: 95%

MS (M+1)+409. 3

【0358】製造例78~87の表題化合物は、製造例
56に記載のものと類似した方法により製造した。

【0359】製造例78

2-シクロベンチルエトキシ-3-メトキシ安息香酸
メチルエステル:

収率: 100%

MS (M+1)+248

【0360】製造例79

3-メトキシ-2-(4, 4, 4-トリフルオロブト
キシ)-安息香酸メチルエステル:

収率: 90%

MS (M+1)+293. 1

【0361】製造例80

3-メトキシ-2-(3-メチルブトキシ)-安息香
酸メチルエステル:

収率: 69%

MS (M+1)+253. 2

【0362】製造例81

2-シクロブチルメトキシ-3-メトキシ安息香酸メ
チルエステル:

収率: 52%

MS (M+1)+251

【0363】製造例82

2-シクロベンチルメトキシ-3-メトキシ安息香酸
メチルエステル:

収率: 50%

MS (M+1)+265

【0364】製造例83

2-ヘキシルオキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエ
ステル:

収率: 73%

MS (M+1)+267

【0365】製造例84

2-シクロヘキシルエトキシ-3-メチル安息香酸メ
チルエステル:

収率: 19%

MS (M+1)+277

【0366】製造例85

2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチル安息香酸メ
チルエステル:

収率: 50%

MS (M+1)+263. 3

【0367】製造例86

3-クロロ-2-シクロヘキシルメトキシ安息香酸メ
チルエステル:

収率: 16%

MS (M+1)⁺ 283

【0368】製造例87

2-ベンジルオキシ-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル:

収率: 58%

MS (M+1)⁺ 273. 1

【0369】製造例88~97の表題化合物は、製造例37に記載のものと類似した方法により製造した。

【0370】製造例88

2-シクロペンチルエトキシ-3-メトキシ-安息香酸:

収率: 94%

MS (M+1)⁺ 279. 2

【0371】製造例89

3-メトキシ-2-(4, 4, 4-トリフルオロブトキシ)-安息香酸:

収率: 97%

MS (M+1)⁺ 279. 1

【0372】製造例90

3-メトキシ-2-(3-メチルブトキシ)-安息香酸:

収率: 100%

MS (M+1)⁺ 239. 1

【0373】製造例91

2-シクロブチルメトキシ-3-メトキシ-安息香酸:

収率: 99%

MS (M+1)⁺ 236. 2

【0374】製造例92

2-シクロペンチルメトキシ-3-メトキシ-安息香酸:

収率: 99%

MS (M+1)⁺ 250. 2

【0375】製造例93

2-ヘキシルオキシ-3-メトキシ-安息香酸:

収率: 73%

MS (M+1)⁺ 252. 2

【0376】製造例94

2-シクロヘキシルエトキシ-3-メチル-安息香酸:

MS (APCI) 604 (M+1)⁺; 602 (M-1)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.26 (ddd, 2H, J = 7.5, 4.8, 1.0 Hz), 7.53-7.72 (m, 11H), 7.76 (td, 2H, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.49 (ddd, 2H, J = 4.8, 1.9, 0.9 Hz), 8.84 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.53 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 10.8 (s, 1H).

【0382】実施例1A

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-

収率: 99%

MS (M+1)⁺ 262. 2

【0377】製造例95

2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチル-安息香酸:

収率: 79%

MS (M+1)⁺ 248. 5

【0378】製造例96

3-クロロ-2-シクロヘキシルメトキシ-安息香酸:

収率: 89%

MS (M+1)⁺ 283

【0379】製造例97

2-ベンジルオキシ-3-メトキシ-安息香酸:

収率: 78%

MS (M+1)⁺ 258. 2

【0380】実施例1

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (250 mg, 0.57 mmol) をジ- (2-ピリジル)-メチルアミン塩酸塩 (126 mg, 0.57 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (121 mg, 0.69 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (85 mg, 0.63 mmol) 及びトリエチルアミン (0.32 ml, 2.3 mmol) のジクロロメタン 3 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 75 ml で希釈し、有機相を水 (2 x 40 ml)、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して黄色の残渣を得た。3%メタノール/ジクロロメタンで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物 112 mg を得た。

【0381】

【数7】

カルボン酸 (ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド (112 mg, 0.185 mmol) を酢酸エチル 5 ml に溶かし、ジエチルエーテルの 1 ml 溶液としてエタンスルホン酸 (20 mg, 1 当量) を加えた。30 分後、この混合液を真空濃縮し、明黄色の固形物として表題化合物 120 mg を得た。

【0383】

【数8】

MS (APCI) 604 (M+1)⁺; 602 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.05 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 2.38 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.48-7.79 (m, 13H), 8.02 (td, 2H, J = 7.8, 1.7 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.58 (s, 1H), 8.84 (dd, 2H, J = 5.0, 1.0 Hz), 9.09 (s, 1H), 9.37 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 11.05 (s, 1H).

【0384】実施例1B

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド、ビス-エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド (140mg, 0.232mmol) を酢酸エチ

MS (APCI) 604 (M+1)⁺; 602 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.05 (t, 6H, J = 7.4 Hz), 2.40 (q, 4H, J = 7.4 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.55-7.84 (m, 13H), 8.11 (td, 2H, J = 7.9, 1.7 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.65-8.69 (m, 3H), 9.20 (s, 1H), 9.42 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 11.15 (s, 1H).

【0386】実施例2

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) をフェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン (42mg, 0.23mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.13m

MS (APCI) 603 (M+1)⁺; 601 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.55-7.85 (m, 11H), 8.02 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.85 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.56 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0388】実施例2A

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-

ル10mlに溶かし、ジエチルエーテルの1.5ml溶液としてエタンスルホン酸 (25mg, 2当量) を加えた。15分後、さらにジエチルエーテル5mlを加えた。さらに1時間攪拌した後、この混合液を真空ろ過し、明黄色の固形物として表題化合物85mgを得た。

【0385】

【数9】

1, 0.92mmol) のジクロロメタン1.5mlと合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン50mlで希釈し、有機相を水 (2x20ml)、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して黄色の残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物63mgを得た。

【0387】

【数10】

メチル)-アミド (63mg, 0.105mmol) を酢酸エチル5mlに溶かし、ジエチルエーテルの1ml溶液としてエタンスルホン酸 (12mg, 1当量) を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、明黄色の固形物として表題化合物70mgを得た。

【0389】

【数11】

MS (APCI) 603 (M+1)⁺; 601 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.01 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 2.37 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.28-7.79 (m, 16H), 8.07 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.65-8.68 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.80 (d, 1H), 11.15 (s, 1H).

【0390】実施例2B

(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(100 mg, 0.23 mmol)を(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン(64 mg, 0.35 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(34 mg, 0.25 mmol)及びトリエチルアミン(0.13 ml, 0.92 mmol)のジクロロメタン

MS (APCI) 603 (M+1)⁺; 601 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.55-7.85 (m, 11H), 8.02 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.85 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.56 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0392】実施例2C

(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: (S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド(63 mg, 0.10

MS (APCI) 603 (M+1)⁺; 601 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.55-7.85 (m, 11H), 8.02 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.85 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.56 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0394】実施例2D

(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド、ビス-エタンスルホン酸塩: (S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド(250 mg, 0.415 mmol)を酢酸エチル15 mlに溶かし、酢酸エチルの5 ml溶液としてエタンスルホン酸

ン1.5 mlと合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン50 mlで希釈し、有機相を水(2×20 ml)、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して黄色の残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物86 mgを得た。旋光: $[\alpha]_D^{25} = +4.1^\circ$ (c = 0.39 mg/ml; CH₃OH)

【0391】

【数12】

5 mmol)を酢酸エチル5 mlに溶かし、ジエチルエーテルの1 ml溶液としてエタンスルホン酸(12 mg, 1当量)を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、明黄色の固形物として表題化合物70 mgを得た。

【0393】

【数13】

(114 mg, 2.5当量)を加えた。1 h後、この混合物を真空濃縮し、ジエチルエーテル30 mlに懸濁し、生じたスラリーを真空濾過して、明黄色の固形物として表題化合物351 mgを得た。この物質をエタノール3 mlに溶かし、ついで酢酸エチル60 mlを徐々に加えた。一晩攪拌し、生成した固形物を真空濾過によって回収し、無色の固形物として表題化合物289 mgを得た(m.p. = 158°C)。

【0395】

【数14】

MS (APCI) 603 (M+1)⁺; 601 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.06 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 2.43 (q, 4H, J = 7.3 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.32-7.83 (m, 16H), 8.16 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.72-8.74 (m, 2H), 9.29 (s, 1H), 9.46 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.89 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 11.2 (s, 1H).

【0396】実施例2E

(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を (R)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン (64 mg, 0.35 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol) 及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) のジクロロメタン

MS (APCI) 603 (M+1)⁺; 601 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.55-7.85 (m, 11H), 8.02 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.85 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.56 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0398】実施例2F

(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: (R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド (63 mg, 0.10

MS (APCI) 603 (M+1)⁺; 601 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.55-7.85 (m, 11H), 8.02 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.85 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.56 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0400】実施例3

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニル-エチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) をフェニルアラニンアミド (38 mg, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol)

ン1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン50 ml で希釈し、有機相を水 (2 x 20 ml)、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して黄色の残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物73 mgを得た。旋光: $[\alpha]_D = -45.0^\circ$ (c = 0.40 mg/ml; CH₃OH)

【0397】

【数15】

5 mmol) を酢酸エチル5 ml に溶かし、ジエチルエーテルの1 ml 溶液としてエタンスルホン酸 (11 mg, 1 当量) を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、明黄色の固形物として表題化合物65 mgを得た。

【0399】

【数16】

及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) のジクロロメタン1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン50 ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、表題化合物47 mgを得た。

【0401】

【数17】

MS (APCI) 583 (M+1)⁺; 581 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.96 (dd, 1H, J = 13.1, 11.0 Hz), 3.14 (dd, 1H, J = 13.7, 3.7 Hz), 4.64-4.70 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.22 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.52-7.73 (m, 10H), 7.86 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 9.10 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

【0402】実施例4

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (カルバモイル-フェニル-メチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) をフェニルグリシンアミド (34 mg, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol) 及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) /

MS (APCI) 569 (M+1)⁺; 567 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 5.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.21-7.34 (m, 4H), 7.50-7.71 (m, 12H), 7.95 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.38 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.17 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0404】実施例5

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸プロピルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) をプロピルアミン (0.019 ml, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol) 及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.9

MS (APCI) 476 (M+1)⁺; 476 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.52 (六重線, 2H, J = 7.3 Hz), 3.23 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 7.50-7.71 (m, 9H), 7.94 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.69 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 9.15 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0406】実施例6

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を 2, 2, 2-トリフルオロ-エチルアミン塩酸塩 (31 mg, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチ

ジクロロメタン 1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50 ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、表題化合物 56 mg を得た。

【0403】

【数18】

2 mmol) のジクロロメタン 1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50 ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。4:1 酢酸エチル-ヘキサン混合液で溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、表題化合物 47 mg を得た。

【0405】

【数19】

ルカルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol) 及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) のジクロロメタン 1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液を濃縮し、残渣を水に懸濁し、固形物を真空濾過により回収して表題化合物 72 mg を得た。

【0407】

【数20】

MS (APCI) 518 (M+1)⁺; 516 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 4.17 (dq, 2H, J = 9.8, 6.3 Hz), 7.56-7.76 (m, 9H), 8.03 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.23 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.40 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0408】実施例7

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-フェニル-エチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を 2-アミノ-2-フェニルプロパン (31 mg, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol) 及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) のジクロロメタン 1.5 ml と

MS (APCI) 554 (M+1)⁺; 552 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 1.66 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.50-7.70 (m, 9H), 7.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

【0410】実施例8

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロペンチルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) をシクロペンチルアミン (20 mg, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol) 及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) のジクロロメタン 1.5 ml と

MS (APCI) 504 (M+1)⁺; 502 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 1.50-1.59 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 7.50-7.71 (m, 9H), 7.94 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.14 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0412】実施例9

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-フェニル-プロピル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を 1-フェニルプロピルアミン (31 mg, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol) 及びトリエチル

アミン (0.13 ml, 0.92 mmol) のジクロロメタン 1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50 ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。3:1 酢酸エチル-ヘキサン混合液で溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含むバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物 67 mg を得た。

【0409】

【数21】

合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50 ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。3:1 酢酸エチル-ヘキサン混合液で溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含むバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、表題化合物 54 mg を無色固形物として得た。

【0411】

【数22】

アミン (0.13 ml, 0.92 mmol) のジクロロメタン 1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液を真空濃縮し、残渣を水に懸濁し、固形物を真空濾過により回収した。3:1 酢酸エチル-ヘキサン混合液で溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含むバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物 66 mg を得た。

【0413】

【数23】

MS (APCI) 554 (M+1)⁺; 552 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.75-1.85 (m, 2H), 4.92 (td, 1H, J = 8.7, 6.2 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.29 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.50-7.75 (m, 8H), 7.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.38 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 9.00 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 9.17 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0414】実施例10

(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-フェニル-エチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(100mg, 0.23mmol)を(R)-1-フェニルエチルアミン(28mg, 0.23mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(34mg, 0.25mmol)及びトリエチルアミン(0.13ml, 0.92mmol)のジクロロメタン1.5mlと

MS (APCI) 540 (M+1)⁺; 538 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.06 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.53 (d, 3H, J = 6.9), 2.40 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 5.24 (五重線, 1H, J = 7.1 Hz), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.45 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.58-7.81 (m, 9H), 8.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.65 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.25 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 9.38 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 11.15 (s, 1H).

【0416】実施例11

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジニル-2-イル-プロピル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(100mg, 0.23mmol)を1-(2-ビリジニル)-プロピルアミン(31mg, 0.23mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(34mg, 0.25mmol)及びトリエチルアミン(0.13ml, 0.92

MS (APCI) 556 (M+1)⁺; 553 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.84-1.94 (m, 2H), 5.00-5.03 (m, 1H), 7.22 (ddd, 1H, J = 7.5, 4.8, 1.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.51-7.74 (m, 10H), 7.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.49 (ddd, 1H, J = 4.8, 1.9, 1.0 Hz), 8.75 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.20 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.82 (s, 1H).

【0418】実施例11A

(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジニル-2-イル-プロピル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(100mg, 0.23mmol)を(R)-1-

合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液を濃縮し、残渣を水に懸濁し、固形物を真空ろ過により回収した。3:1酢酸エチル-ヘキサン混合液で溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、生成物62mgを得た。この物質を酢酸エチル5mlに溶かし、ジエチルエーテルの1ml溶液としてエタンスルホン酸(12.5mg, 1当量)を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物68mgを得た。

【0415】

【数24】

mmol)/ジクロロメタン1.5mlと合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン50mlで希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して残渣を得た。4%メタノール/ジクロロメタンで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、表題化合物65mgを得た。

【0417】

【数25】

(2-ビリジニル)-プロピルアミン塩酸塩(40mg, 0.23mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(34mg, 0.25mmol)及びトリエチルアミン(0.13ml, 0.92mmol)のジクロロメタン1.5mlと合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、こ

の反応混合液をジクロロメタン50mlで希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、明黄色の固形物として表題化合物112mgを得た。旋光：

MS (APCI) 555 (M+1)⁺; 553 (M-1)⁻

$[\alpha]_D = -66.8^\circ$ (c=0.40mg/ml; C_HOH)

【0419】

【数26】

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.84-1.94 (m, 2H), 5.00-5.03 (m, 1H), 7.22 (ddd, 1H, J = 7.5, 4.8, 1.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.51-7.74 (m, 10H), 7.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.49 (ddd, 1H, J = 4.8, 1.9, 1.0 Hz), 8.75 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.20 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.82 (s, 1H).

【0420】実施例11B

(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イループロピル)-アミド、エタンスルホン酸塩：(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-

イループロピル)-アミド(99mg)を酢酸エチル5mlに溶かし、酢酸エチルの1.5ml溶液としてエタンスルホン酸(20mg, 1当量)を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物117mgを得た。

【0421】

【数27】

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.88 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.06 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.39 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 5.15 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 7.57-7.81 (m, 11H), 8.11-8.19 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 9.00 (s, 1H), 9.32-9.35 (m, 2H), 11.02 (s, 1H).

【0422】実施例11C

(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イループロピル)-アミド：7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(150mg, 0.34mmol)を(S)-1-(2-ビリジル)-プロピルアミン塩酸塩(59mg, 0.34mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(79mg, 0.41mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(51mg, 0.38mmol)及びトリエチルアミン(0.19ml, 1.37mmol)のジクロロメタ

ン3mlと合わせた。周囲温で一晩撹拌した後、この反応混合液をジクロロメタン50mlで希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、無色の固形物175mgを得た。60-80%酢酸エチル/ヘキサンで溶出させる、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有する分画を濃縮し、無色の固形物として表題化合物78mgを得た。旋光： $[\alpha]_D = +75.6^\circ$ (c=0.40mg/ml; CH₃OH)

【0423】

【数28】

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.84-1.94 (m, 2H), 5.00-5.03 (m, 1H), 7.22 (ddd, 1H, J = 7.5, 4.8, 1.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.51-7.74 (m, 10H), 7.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.49 (ddd, 1H, J = 4.8, 1.9, 1.0 Hz), 8.75 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.20 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.82 (s, 1H).

【0424】実施例11D

(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-イループロピル)-アミド、エタンスルホン酸塩：(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジンを2-

イループロピル)-アミド(67mg)を酢酸エチル5mlに溶かし、酢酸エチルの1.5ml溶液としてエタンスルホン酸(13mg, 1当量)を加えた。60分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物80mgを得た。

【0425】

【数29】

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.98 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.06 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.39 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 5.15 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 7.57-7.81 (m, 11H), 8.11-8.19 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 9.00 (s, 1H), 9.32-9.35 (m, 2H), 11.02 (s, 1H).

【0426】実施例12

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) を 2-アミノメチル-ピリジン (25mg, 0.23mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.13ml, 0.92mmol) のジクロロメタン 1.5ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメ

MS (APCI) 527 (M+1)⁺; 525 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.00 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.34 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 4.74 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.51-7.74 (m, 11H), 8.05 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 8.16 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.90 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

【0428】実施例13

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) を 1-アミノ-2-(2-ピリジル)-エタン (28mg, 0.23mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.13ml, 0.92mmol) のジクロロメタン 1.5ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、こ

MS (APCI) 541 (M+1)⁺; 539 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.02 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.35 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.21 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.72 (m, 2H), 7.52-7.76 (m, 10H), 7.84 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.31 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.93 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 9.12 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.80 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

【0430】実施例14

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルアミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) を塩酸エチルアミン (19mg, 0.23

mmol) で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。4%メタノール/ジクロロメタンで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、生成物 59mg を得た。この物質を酢酸エチル 5ml に溶かし、ジエチルエーテルの 1ml 溶液としてエタンスルホン酸 (12mg, 1当量) を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物 68mg を得た。

【0427】

【数30】

の反応混合液をジクロロメタン 50ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。4%メタノール/ジクロロメタンで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、生成物 65mg を得た。この物質を酢酸エチル 5ml に溶かし、ジエチルエーテルの 1ml 溶液としてエタンスルホン酸 (15mg, 1当量) を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物 88mg を得た。

【0429】

【数31】

mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.13ml, 0.92mmol) のジクロロメタン 1.5ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50ml で希釈し、有機相を水、及

び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、生成物52mgを得た。この物質を酢酸エチル5m

MS (APCI) 464 (M+1)⁺; 462 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.06 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.19 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 3.38 (qd, 2H, J = 7.2, 5.6 Hz), 7.57-7.82 (m, 9H), 8.19 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.93 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 9.10 (s, 1H), 9.37 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 11.15 (s, 1H).

【0432】実施例15

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ブチルアミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) をブチルアミン (17mg, 0.23mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.13ml, 0.92mmol) のジクロロメタン1.5mlと合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液を

MS (APCI) 492 (M+1)⁺; 490 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.90 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.35 (br, 2H), 1.55 (br, 2H), 2.40 (q, 2H), 3.35 (dt, 2H), 7.55-7.80 (m, 9H), 8.20 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

【0434】実施例16

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) を2-アミノメチル-チオフェン (26mg, 0.23mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.13ml

MS (APCI) 532 (M+1)⁺; 530 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.06 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 4.72 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 3.3, 1.0 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 4.9, 1.3 Hz), 7.56-7.83 (m, 9H), 8.17 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 8.64 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.38 (d, 1H, J = 2.0), 9.59 (t, 1H, J = 5.6 Hz).

【0436】実施例17

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-

1に溶かし、ジエチルエーテルの1ml溶液としてエタンスルホン酸 (12mg, 1当量) を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物61mgを得た。

【0431】

【数32】

ジクロロメタン50mlで希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、生成物67mgを得た。この物質を酢酸エチル5mlに溶かし、ジエチルエーテルの1ml溶液としてエタンスルホン酸 (15mg, 1当量) を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物75mgを得た。

【0433】

【数33】

1, 0.92mmol) のジクロロメタン1.5mlと合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン50mlで希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して生成物92mgを得た。この物質を酢酸エチル10mlに溶かし、ジエチルエーテルの1ml溶液としてエタンスルホン酸 (19mg, 1当量) を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物103mgを得た。

【0435】

【数34】

カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-ア

ミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) を 2-アミノ-2-(2-ピリジル)-プロパン (47mg, 0.35mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.13ml, 0.92mmol) のジクロロメタン 1.5ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合

MS (APCI) 555 (M+)⁺; 553 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.72 (s, 6H), 7.22 (dd, 1H, J = 7.3, 4.6 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.63-7.78 (m, 9H), 8.02 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.89 (s, 1H), 9.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 10.90 (s, 1H).

【0438】実施例18

(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) を (S)-1-アミノ-1-(2-ピリジル)-エタン (51mg, 0.41mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.

MS (APCI) 541 (M+)⁺; 539 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.52 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 5.22 (dq, 1H), 7.24 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.52-7.76 (m, 10H), 7.98 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.77 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 9.22 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).

【0440】実施例18A

(R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド、エタンスルホン酸塩: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100mg, 0.23mmol) を (R)-1-(2-ピリジル)-エチルアミン (50mg, 0.41mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53mg, 0.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34mg, 0.25mmol) 及びトリエチルアミン (0.13ml, 0.92mmol) のジクロロメタン 1.5ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50ml で希釈

液をジクロロメタン 50ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。4%メタノール/ジクロロメタンで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、黄色の固形物として表題化合物 50mg を得た。

【0437】

【数35】

1.3ml, 0.92mmol) のジクロロメタン 1.5ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、表題化合物 76mg を得た。旋光: $[\alpha]_D^{25} = +63.9^\circ$ (c = 0.39mg/ml; CH₃OH)

【0439】

【数36】

し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。酢酸エチルで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物 50mg を得た。旋光: $[\alpha]_D^{25} = -86.3^\circ$ (c = 0.39mg/ml; CH₃OH)。この物質の一部 (40mg) を酢酸エチル 5ml に溶かし、ジエチルエーテルの 1ml 溶液としてエタンスルホン酸 (7.5mg, 1当量) を加えた。30分後、この混合液を真空濃縮し、黄色の固形物として表題化合物 38mg を得た。

【0441】

【数37】

MS (APCI) 541 (M+1)⁺; 539 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.05 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.62 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.40 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 5.34 (m, 1H), 7.56-7.87 (m, 11H), 8.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.23 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 9.04 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.45 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 11.03 (s, 1H).

【0442】実施例19

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (300mg, 0.69mmol) を塩化アンモニウム (55mg, 1.04mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (159mg, 0.83mmol)、1-ヒドロキシ

MS (APCI) 436 (M+1)⁺; 434 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.51-7.72 (m, 10H), 7.93 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

【0444】実施例20

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (40mg, 0.092mmol) をベンジルアミン (15mg, 0.14mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (21mg, 0.11mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14mg, 0.10mmol) 及びトリエチルアミン (0.051ml, 0.37mmol) のジクロロメタン 1.5ml と合わせた。周

MS (APCI) 526 (M+1)⁺; 524 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 4.55 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 7.24-7.39 (m, 5H), 7.56-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.34 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0446】実施例21

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-4-メトキシベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (40mg, 0.092mmol) を4-メトキシベンジルアミン (15mg, 0.14mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (21mg, 0.11mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14mg, 0.10mmol) 及びトリエチルアミン (0.051ml, 0.37mmol) のジクロ

ベンゾトリアゾール (103mg, 0.76mmol) 及びトリエチルアミン (0.38ml, 2.76mmol) のジクロロメタン 5ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液を濃縮し、残渣を水に懸濁し、固形物を真空ろ過により回収し、オフホワイト色の固形物として表題化合物 219mg を得た。

【0443】

【数38】

周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して残渣を得た。4%メタノール/ジクロロメタンで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物 20mg を得た。

【0445】

【数39】

ジクロロメタン 1.5ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して残渣を得た。4%メタノール/ジクロロメタンで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物 9mg を得た。

【0447】

【数40】

MS (APCI) 556 (M+1)⁺; 554 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 3.73 (s, 3H), 4.47 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.6 Hz),
7.30 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.56-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (s, 1H),
8.74 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.24-9.26 (m, 2H), 10.85 (s, 1H).

【0448】実施例22

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-4-クロロベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (40 mg, 0.092 mmol) を 4-クロロベンジルアミン (19 mg, 0.14 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (21 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1

4 mg, 0.10 mmol) 及びトリエチルアミン (0.051 ml, 0.37 mmol) のジクロロメタン 1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液を濃縮し、残渣を水に懸濁させ、固形物を真空ろ過により回収した。次いでこの物質を 1:1 メタノール-ジクロロメタン溶液においてスラリー化し、真空ろ過により固形物を回収して、無色の固形物として表題化合物を得た。

【0449】

【数41】

MS (APCI) 560 & 562 (M+1)⁺; 558 & 560 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 4.53 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 7.40 (s, 4H), 7.55-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.36 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0450】実施例23

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-4-メチルベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (40 mg, 0.092 mmol) を 4-メチルベンジルアミン (17 mg, 0.14 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (21 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14 mg, 0.10 mmol) 及びトリエチルアミン (0.051 ml, 0.37 mmol) のジクロロメタ

ン 1.5 ml と合わせた。周囲温で一晩攪拌した後、この反応混合液をジクロロメタン 50 ml で希釈し、有機相を水、及び塩水で連続的に洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して残渣を得た。4%メタノール/ジクロロメタンで溶出させる、シリカゲル上の分取薄層クロマトグラフィーによりこの物質を精製した。生成物を含有するバンドを回収し、5%メタノール/酢酸エチルで溶出させ、無色の固形物として表題化合物 20 mg を得た。

【0451】

【数42】

MS (APCI) 540 (M+1)⁺; 538 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.25 (s, 3H), 4.46 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.53-7.73 (m, 9H), 7.98 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.21 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.25 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 10.82 (s, 1H).

【0452】実施例24

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を、1.5 ml のジクロロメタン中でシクロプロピルメチルアミン (29 mg, 0.27 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (ヒドロクロリド: 塩酸塩、

以下同じ) (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol)、及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を 50 ml のジクロロメタンで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して 101 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0453】

【数43】

MS (APCI) 490 (M+1)⁺; 488 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 0.24-0.29 (m, 2H), 0.44-0.50 (m, 2H), 1.03-1.09 (m, 1H), 3.21 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 7.55-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.87 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 9.22 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0454】実施例25

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-フルオロベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を、1.5 ml のジクロロメタン中で4-フルオロベンジルアミン (34 mg, 0.27 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカル

MS (APCI) 544 (M+1)⁺; 542 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 4.53 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.55-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.34 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0456】実施例26

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸イソプロピルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を、1.5 ml のジクロロメタン中でイソプロピルアミン (16 mg, 0.27 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミドヒドロ

MS (APCI) 478 (M+1)⁺; 476 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 1.21 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 4.10-4.20 (m, 1H), 7.56-7.77 (m, 9H), 7.99 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.20 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0458】実施例27

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンズヒドリルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を、1.5 ml のジクロロメタン中でアミノジフェニルメタン (42 mg, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミドヒドロ

ロリド (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol)、及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を濃縮し、残渣を水中に懸濁させ、固体を真空ろ過により回収して96 mgの標記化合物を無色固体として得た。

【0455】

【数44】

キシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol)、及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を50 ml のジクロロメタンで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して96 mgの標記化合物を黄色固体として得た。

【0457】

【数45】

mmol)、及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を50 ml のジクロロメタンで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して残渣を得た。この物質をシリカ上の分取薄層クロマトグラフィーにより酢酸エチルで溶離して精製した。生成物含有バンドを回収して酢酸エチル中5%メタノールで溶離して66 mgの標記化合物を無色固体として得た。

【0459】

【数46】

MS (APCI) 602 (M+1)⁺; 600 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 6.47 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.26-7.43 (m, 10H), 7.56-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.83 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 9.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0460】実施例28

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロプロピルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を、1.5 ml のジクロロメタン中でシクロプロピルアミン (20 mg, 0.35 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒド

MS (APCI) 476 (M+1)⁺; 474 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 0.57-0.59 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H), 2.65-2.88 (m, 1H), 7.51-7.72 (m, 9H), 7.94 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 9.13 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

【0462】実施例29

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 [1-(4-フルオロフェニル)-エチル]-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (100 mg, 0.23 mmol) を、1.5 ml のジクロロメタン中で1-(4-フルオロフェニル)-エチルアミン (32 mg, 0.23 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミ

MS (APCI) 558 (M+1)⁺; 556 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 1.50 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 5.22 (五重線, 1H, J = 6.9), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.55-7.82 (m, 9H), 8.01 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.75 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.11 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.22 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0464】実施例30

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 3-メチルベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中で3-メチルベンジルアミン (14 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)、1-

ロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol)、及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を50 ml のジクロロメタンで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して標記化合物を得た。

【0461】

【数47】

ヒドロクロリド (53 mg, 0.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol)、及びトリエチルアミン (0.13 ml, 0.92 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を50 ml の酢酸エチルで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して120 mg の標記化合物を黄色固体として得た。

【0463】

【数48】

ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を30 ml の酢酸エチルで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して52 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0465】

【数49】

MS (APCI) 540 (M+1)⁺; 538 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.29 (s, 3H), 4.51 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.06-7.25 (m, 4H), 7.55-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.30 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0466】実施例31

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 3-メトキシベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中で 3-メトキシベンジルアミン (16 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)

MS (APCI) 556 (M+1)⁺; 554 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 3.74 (s, 3H), 4.51 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 7.4, 2.4 Hz), 6.93-6.95 (m, 2H), 7.26 (t, 1H, J = 8.3), 7.55-7.77 (m, 9H), 7.99 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.31 (t, 1H, J = 5.9), 10.83 (s, 1H).

【0468】実施例32

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 3-クロロベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中で 3-クロロベンジルアミン (16 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)、1-

MS (APCI) 560 & 562 (M+1)⁺; 558 & 560 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 4.54 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.52-7.77 (m, 9H), 8.01 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0470】実施例33

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 2-フルオロベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中で 2-フルオロベンジルアミン (14 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)

1)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を 30 ml の酢酸エチルで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して 53 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0467】

【数50】

ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を 30 ml の酢酸エチルで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して 56 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0469】

【数51】

1)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を 30 ml の酢酸エチルで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して 48 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0471】

【数52】

MS (APCI) 544 (M+1)⁺; 542 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 4.58 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.55-7.77 (m, 9H), 7.99 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.31 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0472】実施例34

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 3-フルオロベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中で 3-フルオロベンジルアミン (14 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)

MS (APCI) 544 (M+1)⁺; 542 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 4.55 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 7.08 (td, 1H, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.55-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.36 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0474】実施例35

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 2-メチルベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中で 2-メチルベンジルアミン (14 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

MS (APCI) 540 (M+1)⁺; 538 (M-1)⁻¹H NMR (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H), 4.52 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.55-7.77 (m, 9H), 7.99 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.18 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.83 (s, 1H).

【0476】実施例36

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 2-メトキシベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中で 2-メトキシベンジルアミン (16 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)

1)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を 30 ml の酢酸エチルで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して 49 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0473】

【数53】

ヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を濃縮し、残渣を水中に懸濁させ、固体を真空ろ過により回収して 50 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0475】

【数54】

1)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を 30 ml の酢酸エチルで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して 46 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0477】

【数55】

MS (APCI) 556 (M+1)⁺; 554 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 3.84 (s, 3H), 4.51 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.92 (td, 1H, J = 7.6, 1.0 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.55-7.77 (m, 9H), 8.00 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.78 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.14 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 9.26 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.85 (s, 1H).

【0478】実施例37

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 2-クロロベンジルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中で 2-クロロベンジルアミン (16 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

MS (APCI) 558 & 560 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 4.58 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.53-7.74 (m, 9H), 7.99 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.24 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 9.31 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 10.83 (s, 1H).

【0480】実施例38

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 [3-(ピロリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中でピロリジン (9 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリ

MS (APCI) 490 (M+1)⁺; 488 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.82-1.92 (m, 4H), 3.52 (t, 4H, J = 6.3 Hz), 7.55-7.77 (m, 9H), 7.94 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.93 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 10.80 (s, 1H).

【0482】実施例39

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 [3-(モルホリン-4-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中でモルホリン (11 mg, 0.12 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)、1-ヒドロキシベン

MS (APCI) 506 (M+1)⁺; 504 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 3.40-3.75 (m, 8H), 7.55-7.76 (m, 9H), 7.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.36 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.41 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.85 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.80 (s, 1H).

ヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml、0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を濃縮し、残渣を水中に懸濁させ、固体を真空ろ過により回収して 48 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0479】

【数56】

アゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml、0.46 mmol) と合わせ、一晩反応させた。反応混合物を濃縮し、残渣を水中に懸濁させ、固体を真空ろ過により回収した。この物質をシリカ上の分取薄層クロマトグラフィーにより酢酸エチルで溶離して精製した。生成物含有バンドを回収して酢酸エチル中5%メタノールで溶離し、26 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0481】

【数57】

ゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml、0.46 mmol) と合わせ、一晩反応させた。反応混合物を濃縮し、残渣を水中に懸濁させ、固体を真空ろ過により回収した。この物質をシリカ上の分取薄層クロマトグラフィーにより酢酸エチルで溶離して精製した。生成物含有バンドを回収して酢酸エチル中5%メタノールで溶離し、28 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0483】

【数58】

【0484】実施例40

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ジエチルアミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中でジエチルアミンヒドロクロリド (15 mg, 0.14 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (26 mg, 0.14 mmol)、1-ヒドロキ

MS (APCI) 492 (M+1)⁺; 490 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.00-1.25 (m, 6H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 7.55-7.77 (m, 9H), 7.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.79 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.80 (s, 1H).

【0486】実施例41

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 [3-(ピペリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.11 mmol) を、1 ml のジクロロメタン中でピペリジン (10 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド

MS (APCI) 504 (M+1)⁺; 502 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.40-1.70 (m, 6H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 7.55-7.76 (m, 9H), 7.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.81 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.80 (s, 1H).

【0488】実施例42

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 [ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と C, C-ビス-(4-フルオロフェニル)-メチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 638 (M+1)⁺; 636 (M-1)⁻

【0489】実施例43

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンジル-エチル-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸とベンジル-エチル-アミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 554 (M+1)⁺; 552 (M-1)⁻

シベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を30 ml の酢酸エチルで希釈し、有機相を水、塩水の順で洗浄した。次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して46 mg の標記化合物を黄色固体として得た。

【0485】

【数59】

(26 mg, 0.14 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg, 0.13 mmol)、及びトリエチルアミン (0.064 ml, 0.46 mmol) と合わせた。周囲温度で一晩攪拌後、反応混合物を濃縮し、残渣を水中に懸濁させ、固体を真空ろ過により回収して45 mg の標記化合物を無色固体として得た。

【0487】

【数60】

【0490】実施例44

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (3-フェニル-プロピル)-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と3-フェニル-プロピルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 554 (M+1)⁺; 552 (M-1)⁻

【0491】実施例45

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチル-ピリジン-2-イルメチル-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸とエチル-ピリジン-2-イルメチル-アミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 555 (M+1)⁺; 553 (M-1)⁻

【0492】実施例46

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸フェネチルアミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸とフェネチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 540 (M+1)⁺; 538 (M-1)⁻

【0493】実施例47

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸フェニルアミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸とフェニルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 512 (M+1)⁺; 510 (M-1)⁻

【0494】実施例48

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と2-メトキシ-エチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 494 (M+1)⁺; 492 (M-1)⁻

【0495】実施例49

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-メチル-3-フェニル-プロピル)-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と1-メチル-3-フェニル-プロピルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 568 (M+1)⁺; 566 (M-1)⁻

【0496】実施例50

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸インダン-1-イルアミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸とインダン-1-イルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 552 (M+1)⁺; 550 (M-

1)⁻

【0497】実施例51

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(3,3-ジフェニル-プロピル)-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と3,3-ジフェニル-プロピルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 630 (M+1)⁺; 628 (M-1)⁻

【0498】実施例52

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 579 (M+1)⁺; 577 (M-1)⁻

【0499】実施例53

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(4-フェニル-ブチル)-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と4-フェニル-ブチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 568 (M+1)⁺; 566 (M-1)⁻

【0500】実施例54

[R]-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル-メチル]-アミド: 標記化合物は、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と[R]-C-(4-フルオロ-フェニル)-C-ピリジン-2-イル-メチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 621 (M+1)⁺; 619 (M-1)⁻

【0501】実施例55

[S]-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル-メチル]-アミド: 標記化合物は、7-[(4'

ートリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と[S]-C-(4-フルオロ-フェニル)-C-ピリジン-2-イル-メチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 621 (M+1)⁺; 619 (M-1)⁻

【0502】実施例56

2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド: 標記化合物は、2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と2-メトキシ-エチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 508 (M+1)⁺; 506 (M-1)⁻

【0503】実施例57

[S]-2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド: 標記化合物は、2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸と[S]-C-フェニル-C-(2-ピリジル)-メチルアミンを実施例1~34と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 617 (M+1)⁺; 615 (M-1)⁻

【0504】実施例58

[R]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド: 7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(25mg, 0.06mmol)、[R]-1-ピリジン-2-イル-プロピルアミン(23mg, 0.17mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(33mg, 0.17mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(23mg, 0.17mmol)、及びトリエチルアミン(69mg, 0.69mmol)を、5mlのジクロロメタン中で合わせた。室温で5時間攪拌後、混合物をジクロロメタンで希釈し、10mlの1N HClで洗浄した。有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、ろ過し真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル中5%メタノールで分離して精製し、標記化合物を得た。

MS (APCI) 556 (M+1)⁺; 554 (M-

1)⁻

【0505】実施例59

[R]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド: 標記化合物は、7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸と[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを実施例58と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 542 (M+1)⁺; 540 (M-1)⁻

【0506】実施例60

[S]-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド: 標記化合物は、7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸と[S]-C-フェニル-C-ピリジン-2-イル-メチルアミンを実施例58と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 604 (M+1)⁺; 602 (M-1)⁻

【0507】実施例61

[R]-7-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド: 製造例9~11Bと類似の手順を用いて製造されるトリフルオロメタンスルホン酸6-メチル-ピリジン-3-イルエステルと[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを用い、実施例58と類似の手順を使用して製造した。

MS (APCI) 488 (M+1)⁺; 486 (M-1)⁻

【0508】実施例62

[R]-7-[2-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド: 製造例9~11Bと類似の手順を用いて製造される2-クロロ-5-メチルピリジンと[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを用い、実施例58と類似の手順を使用して製造した。

MS (APCI) 488 (M+1)⁺; 486 (M-1)⁻

【0509】実施例63

[S]-7-{ [2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド: 7-{ [2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-ア

ミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (30mg, 0.069mmol)、[S]-C-フェニル-C-ピリジン-2-イル-メチルアミン (15mg, 0.082mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (16mg, 0.082mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (10mg, 0.075mmol)、及びトリエチルアミン (0.038ml, 0.27mmol) を、1ml のジクロロメタン中で合わせた。室温で一晩攪拌後、混合物を30ml のジクロロメタンで希釈し、2×20ml の水で洗浄した。有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、ろ過し真空下で濃縮して39mgの黄色固体を得た。シリカゲル上分取薄層クロマトグラフィーによりジクロロメタン中4%メタノールで溶離して精製した。生成物含有バンドを回収し、酢酸エチル中5%メタノールで溶離して22mgの標記化合物を無色固体として得た。

MS (APCI) 593 (M+1)⁺; 591 (M-1)⁻

【0510】実施例64

[R]-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド：標記化合物は、7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸と[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを実施例63と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 542 (M+1)⁺; 540 (M-1)⁻

【0511】実施例65

[R]-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド：標記化合物は、7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸と[R]-1-ピリジン-2-イル-プロピルアミンを実施例63と類似の手順で反応させることによって得られた。

MS (APCI) 556 (M+1)⁺; 554 (M-1)⁻

【0512】実施例66

[R]-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド：標記化合物は、製造例12~15と類似の手順を用いて製造される4-メチルフェニルボロン酸と[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを、実施例63と類似の手順で反応させることによって製造した。

MS (APCI) 488 (M+1)⁺; 486 (M-

1)⁻

【0513】実施例67

[R]-7-{[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド：標記化合物は、製造例12~15と類似の手順を用いて製造される4-イソプロピルフェニルボロン酸と[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを、実施例63と類似の手順で反応させることによって製造した。

MS (APCI) 516 (M+1)⁺; 514 (M-1)⁻

【0514】実施例68

[R]-7-{[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド：標記化合物は、製造例12~15と類似の手順を用いて製造される4-tert-ブチルフェニルボロン酸と[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを、実施例63と類似の手順で反応させることによって製造した。

MS (APCI) 530 (M+1)⁺; 528 (M-1)⁻

【0515】実施例69

[R]-7-{[2-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド：標記化合物は、製造例12~15と類似の手順を用いて製造される4-メトキシフェニルボロン酸と[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを、実施例63と類似の手順で反応させることによって製造した。

MS (APCI) 504 (M+1)⁺; 502 (M-1)⁻

【0516】実施例70

[R]-7-{[2-(4-エチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド：標記化合物は、製造例12~15と類似の手順を用いて製造される4-エチルフェニルボロン酸と[R]-1-ピリジン-2-イル-エチルアミンを、実施例63と類似の手順で反応させることによって製造した。

MS (APCI) 502 (M+1)⁺; 500 (M-

【0517】実施例71

7-{[4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド：2.5ml のジクロロメタンに、7-{[4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸 (73.4mg, 0.17mmol)

o1)、フェニル-ピリジン-2-イル-メチルアミン (38.2mg, 0.17mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (25.7mg, 0.19mmol)、トリエチルアミン (96.6μl, 0.69mmol)、及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (31.8mg, 0.16mmol) をこの順に加えた。該溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水(2×)、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮乾固させた。残渣を分取厚層クロマトグラフィーにより95:5のクロロホルム/メタノールで溶離して精製し、標記化合物を無色ゴムとして得た(78mg、収率78%)。

MS (M+1)+591.9

【0518】実施例72~103の標記化合物も実施例71に記載したのと類似の手順に従って製造した。

【0519】実施例72

7-[(ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率98%。

MS (M+1)+534.6

【0520】実施例73

7-[(ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル) -アミド:

収率91%。

MS (M+1)+487.2

【0521】実施例74

7-[(ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (ジ-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率61%。

MS (M+1)+535.8

【0522】実施例75

7-[(4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率57%。

MS (M+1)+548.5

【0523】実施例76

7-[(4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (ジ-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率67%。

MS (M+1)+550.0

【0524】実施例77

7-[(4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル) -アミド:

収率61%。

MS (M+1)+501.1

【0525】実施例78

7-(2-ベンゾフラン-2-イル-ベンゾイルアミノ) -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率59%。

MS (M+1)+575.5

【0526】実施例79

7-[(4'-イソプロピル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (ジ-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率69%。

MS (M+1)+578.5

【0527】実施例80

7-[(4'-イソプロピル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率76%。

MS (M+1)+577.2

【0528】実施例81

7-[(4'-イソプロピル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル) -アミド:

収率72%。

MS (M+1)+529.5

【0529】実施例82

7-[(3'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率75%。

MS (M+1)+549.1

【0530】実施例83

7-[(4'-エチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド:

収率81%。

MS (M+1)+563.5

【0531】実施例84

7-[(4'-エチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル) -アミド:

収率64%。

MS (M+1)+515.4

【0532】実施例85

7-[(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル) -アミド:

収率73%。

MS (M+1)+543.3

【0533】実施例86

7-[(4'-エチルスルファニル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率77%。

MS (M+1)+595. 2

【0534】実施例87

7-[(4'-エチルスルファニル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:
収率77%。

MS (M+1)+547. 3

【0535】実施例88

7-(2-ナフタレン-2-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率76%。

MS (M+1)+585. 0

【0536】実施例89

7-(2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率84%。

MS (M+1)+579. 8

【0537】実施例90

7-[(3', 4'-ジメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド: 収率9. 4%。

MS (M+1)+563. 4

【0538】実施例91

7-[(2'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率43%。

MS (M+1)+549. 3

【0539】実施例92

7-[(3'-フルオロ-4'-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率69%。

MS (M+1)+567. 4

【0540】実施例93

7-[(4'-エトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率63%。

MS (M+1)+577. 4

【0541】実施例94

7-[(4'-エトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:
収率61%。

MS (M+1)+531. 3

【0542】実施例95

7-[(4'-エトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率60%。

MS (M+1)+580. 4

【0543】実施例96

7-[2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率59%。

MS (M+1)+577. 3

【0544】実施例97

7-[(4'-プロボキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率80%。

MS (M+1)+591. 0

【0545】実施例98

7-[(4'-プロボキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:
収率47%。

MS (M+1)+545. 4

【0546】実施例99

7-[(4'-ブトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
収率79%。

MS (M+1)+607. 4

【0547】実施例100

7-[(4'-ブトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:
収率56%。

MS (M+1)+559. 4

【0548】実施例101

7-[(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-8-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:
収率46%。

MS (M+1)+568. 7

【0549】実施例102

7-[(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H

ークロメン-8-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率41%。

MS (M+1)+661.5

【0550】実施例103

7-[(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-8-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率56%。

MS (M+1)+616

【0551】実施例104~121の標記化合物も実施例71に記載したのと類似の手順に従って製造した。

【0552】実施例104

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率68%。

MS (M+1)+571.9

【0553】実施例105

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率25%。

MS (M+1)+571.0

【0554】実施例106

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:

収率2%。

MS (M+1)+522.9

【0555】実施例107

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率68%。

MS (M+1)+601.0

【0556】実施例108

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率50%。

MS (M+1)+601.6

【0557】実施例109

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:

収率40%。

MS (M+1)+553.2

【0558】実施例110

7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率71%。

MS (M+1)+583.9

【0559】実施例111

7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率24%。

MS (M+1)+582.9

【0560】実施例112

7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:

収率60%。

MS (M+1)+534.8

【0561】実施例113

7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率58%。

MS (M+1)+613.8

【0562】実施例114

7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率95%。

MS (M+1)+612.4

【0563】実施例115

7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド:

収率79%。

MS (M+1)+564.7

【0564】実施例116

7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率72%。

MS (M+1)+546.1

【0565】実施例117

7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル

ーメチル)ーアミド:

収率53%。

MS (M+1)+545.1

【0566】実施例118

7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)ーアミド:

収率93%。

MS (M+1)+497.3

【0567】実施例119

7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率82%。

MS (M+1)+576.0

【0568】実施例120

7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率57%。

MS (M+1)+574.4

【0569】実施例121

7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)ーアミド:

収率97%。

MS (M+1)+526.8

【0570】実施例122

7-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド: 2-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸(109mg, 0.42mmol)、塩化チオニル(5ml)、及び1滴のジメチルホルムアミドの混合物を還流下で2時間加熱した。塩化チオニルを真空下で除去し、微量は塩化メチレンの添加及び該溶液の真空下での濃縮により除去した。得られた2-ベンジルオキシ-3-メトキシベンゾイルクロリドをクロロホルム中に溶解し、当該溶液を、7-アミノ-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド(75mg, 0.21mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノピリジン)(DIMP)(3mg, 0.02mmol)、及びピリジン(0.068ml, 0.84mmol)のクロロホルム中溶液に室温で滴下添加した。得られた溶液を還流下で3時間加熱し、次いで室温に冷却させて真空下で濃縮乾固させた。残渣を酢酸エチルに溶解して水、塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮乾固させた。残渣(960mg)をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより98:2のクロロホルム/メタノールで溶離して精製し、標記化合物を固体として得た

(40.3mg, 収率34%)。

【0571】実施例123~131の標記化合物も実施例122に記載したのと類似の手順に従って製造した。

【0572】実施例123

7-(2-シクロベンチルエトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率62%。

MS (M+1)+602.3

【0573】実施例124

7-[3-メトキシ-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブトキシ)-ベンゾイルアミノ]ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率63%。

MS (M+1)+616.1

【0574】実施例125

7-[3-メトキシ-2-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゾイルアミノ]ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率65%。

MS (M+1)+576.3

【0575】実施例126

7-(2-シクロブチルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率53%。

MS (M+1)+574.1

【0576】実施例127

7-(2-シクロペンチルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率65%。

MS (M+1)+588.2

【0577】実施例128

2-ヘキシルオキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率73%。

MS (M+1)+576.0

【0578】実施例129

7-(2-シクロヘキシルエトキシ-3-メチル-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率49%。

MS (M+1)+600.5

【0579】実施例130

7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチル-ベンゾイルアミノ)ーキノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)ーアミド:

収率51%。

MS (M+1)⁺ 586.3

【0580】実施例131

7-(3-クロロ-2-シクロヘキシルメトキシベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

収率36%。

MS (M+1)⁺ 606.3

【0581】実施例132

(+)-(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

工程1

【0582】

【化50】



【0583】2,4-ジアミノベンズアルデヒド

窒素バージした、コンデンサ、機械式攪拌器、添加漏斗、及び温度プローブ付き5リットル入り四つ口フラスコに、325メッシュ鉄粉(ウィスコンシン州ミルウォーキーのAldrich社より入手可)(220g、3.9mol、8当量)、水(800mL)、及び氷酢酸(5mL)を加えた。1時間後、いくつかの発泡し、温度が28℃に上昇していた。別の容器に、2,4-ジニトロベンズアルデヒド(97g、0.49mol、1

当量)を1:1の水酢酸/酢酸エチル(800mL)中に溶解した。2,4-ジニトロベンズアルデヒドはウィスコンシン州ミルウォーキーのAldrich社より購入可能である。約5mLの2,4-ジニトロベンズアルデヒド溶液を鉄混合物に滴下添加すると、泡が消散した。反応混合物を蒸気浴を用いて35℃に温めた。これ以上加熱せずに、残りのジニトロベンズアルデヒド溶液を温度が50℃未満に維持されるような速度で添加した。添加は6時間後に完了した。反応混合物を水(1L)で希釈し、珪藻土(コネチカット州メリデンのBNL Fine Chemicals and Reagents社)を加えた(100g)。反応混合物をさらに3時間攪拌した。この時点で温度は25℃に下がっていた。ろ過により固体を除去した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した(3×400mL)。次に、抽出物を用いて最初のろ過で得られた固体を洗浄した。有機層を合わせて水(400mL)、飽和NaHCO₃水溶液(3×400mL)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄及びDarco G-60(登録商標)(活性炭;コネチカット州メリデンのBNL Fine Chemicals and Reagents社)(10g)上で乾燥させた。乾燥剤をろ過除去後、有機層を真空下で濃縮してスラリーとし、1Lのヘキサンで希釈した。沈殿した固体を吸引ろ過により回収し、空气中で乾燥させて2,4-ジアミノベンズアルデヒド(48g、71%)を淡黄色固体として得た。

【0584】

【数61】

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 5.48 (br s, 2H), 5.94 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 6.08 (dd, 1H, J = 2.0, 8.6 Hz), 6.75 (br s, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 9.51 (s, 1H).

【0585】工程2

【0586】

【化51】



【0587】4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリド

コンデンサ、機械式攪拌器、温度プローブを備え、2M NaOH水溶液スクラップに接続された、窒素バージした3リットル入り四つ口フラスコに、トルエン(1

L)、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(250g、0.94mol、1当量)、及びDMF(5mL)を加えた。4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸は、ウィスコンシン州ミルウォーキーのAldrich社より入手可能である。溶液を60℃に加熱し、塩化チオニル(110mL、1.5mol、1.6当量)を温度が65℃未満に維持されるような速度で加えた。添加は30分後に完了し、反応を加熱還流した。4時間後加熱を中止し、反応を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣はこれ以上精製せずに次の工程に使用した。物質は室温で結晶化し固体となった。

【0588】

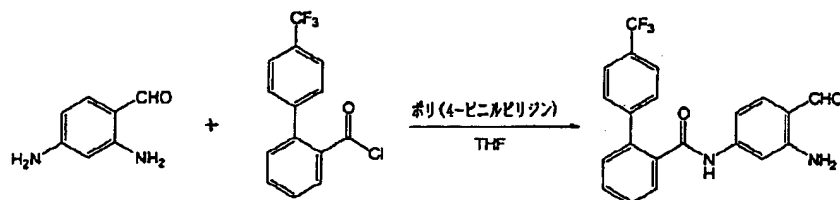
【数62】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (dd, 1H, J = 1.1, 7.6 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.55 (td, 1H, J = 1.3, 7.7 Hz), 7.66 (td, 1H, J = 1.3, 7.5 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.11 (dd, 1H, J = 1.2, 7.9 Hz).

【0589】工程3

【0590】

【化52】



【0591】4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-アミノ-4-ホルミルフェニル)-アミド

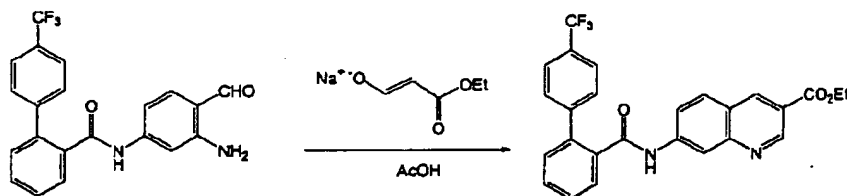
窒素パージした、機械式攪拌器及び温度プローブ付き12リットル入り三口フラスコに、THF(4.3L)及び2,4-ジアミノベンズアルデヒド(50g、0.37mol、1当量)を加えた。溶液を-70℃に冷却後(ドライアイス/アセトン浴)、ポリ(4-ビニルピリジン)(ウィスコンシン州ミルウォーキーのAldrich社より入手可能、25%架橋)(210g)を加えた。4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリド(105g、0.37mol、1当量)のTHF(1L)中溶液を、温度が-60℃未満に維持されるような速度で加えた。淡橙色の反応混合物を4時間かけて室温に温ませたところ、暗赤色の反応混合物となった。(HPLCの分析によれば、18:1のモノ(リテンションタイム(rt)=4.8分):ジマー(rt=3.1分)アシル化生成物の混合物と、5%の残存出発物質(rt=18.8分)であることがわかった。カリフォルニア州パロアルトのAgilent Technologies社製Zorbax SIL(150mm)、2mL/分、90:10のヘキサン/

MS (APCI) 385 (M+1)⁺; 383 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.65 (dd, 1H, J = 1.7, 8.7 Hz), 7.15 (br s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.46-7.68 (m, 6H), 7.74 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.57 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

【0593】工程4

【0594】



【0595】7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-アミノ-4-ホルミルフェニル)-アミド(7g、18.2mmol、1当量)及び3-ヒドロキシ-2-アクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩(2.52g、18.2mmol、1当量)の水酢酸(70m

イソプロパノール、0.1%ジエチルアミン、250mL、40℃)。反応を1NのNaOH(450mL)で停止し、25℃で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、固体を酢酸エチルで洗浄し(5×200mL)、合わせた有機層を真空中で濃縮して褐色油状物を得た。該油状物をCH₂Cl₂(1.5L)中に溶解し、シリカゲル(ニュージャージー州ギブスタウンのEM Science社、230~400メッシュ、又は粒径0.04~0.06mm)(410g)及びDarco G-60(登録商標)(10g、BNL Fine Chemicals and Reagents社)を加えた。このスラリーを15分間攪拌してろ過した。シリカはCH₂Cl₂で洗浄した(5×200mL)。合わせた有機層を真空下で濃縮し、塩化メチレンを1:1のヘキサン/ジイソプロピルエーテルで置き換えた。沈殿生成物を吸引ろ過により回収し、空气中で乾燥させて4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-アミノ-4-ホルミルフェニル)-アミド(40g、30%、HPLCによれば43:1のモノ:ビスアシル化物)を淡黄色固体として得た。

【0592】

【数63】

【化53】

L、10量)中溶液を80℃で2時間加熱した。追加の3-ヒドロキシ-2-アクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩(2.52g、18.2mmol、1当量)を加え、溶液を15時間加熱した。再度追加の3-ヒドロキシ-2-アクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩(1.26g、9.1mmol、0.5当量)を加え、溶液をさらに4時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をEtOAc(300mL)中に溶解し、有機層を

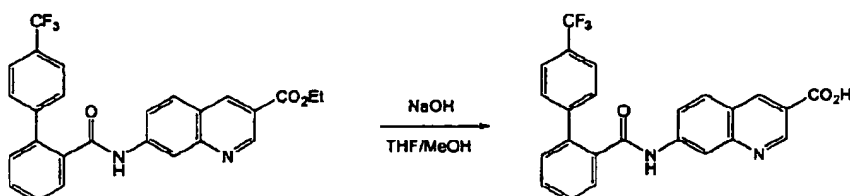
飽和炭酸ナトリウム水溶液(2×200mL)及び1N NaOH溶液(200mL)で洗浄した。合わせた水性層を酢酸エチル(200mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、Darco G-60(登録商標)(7g)で処理した。固体をろ過により除去し、ろ液を濃縮して粗7-[(4'-トリフ

MS (APCI) 465 (M+1)⁺; 463 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.36 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.53-7.73 (m, 9H), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 8.84 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.21 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 10.95 (s, 1H).

【0597】工程5

【0598】



【0599】7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸

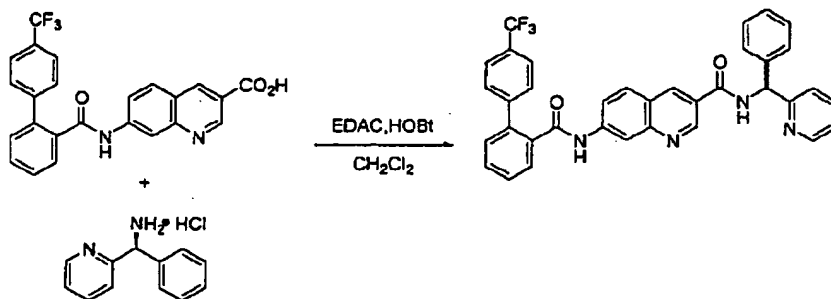
7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(8.45g、18.2mmol、1当量)のMeOH(85mL)及びTHF(85mL)中溶液に、1N NaOH(91mL、91mmol、5当量)を加えた。溶液を室温で4時間攪拌した。有機層

MS (APCI) 437 (M+1)⁺; 435 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.54-7.74 (m, 9H), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 10.90 (s, 1H).

【0601】工程6

【0602】



【0603】(+)-(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-カルボン酸(10g、2

ルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。これをこれ以上精製せずに次の工程で利用した。

【0596】

【数64】

【化54】

を真空下で除去し、水性層をEtOAc(100mL)で洗浄した。次に、水性層を濃HClでpH約4に酸性化すると沈殿物が生成した。この混合物を48時間攪拌し、固体をろ過により回収して7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(4.5g、2工程後57%)を黄色固体として得た。

【0600】

【数65】

【化55】

2.9mmol、1当量)と塩化メチレン(168mL、16.8量)の懸濁液に、(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン、塩酸塩(6.5g、29.8mmol、1.3当量)、3-エチル-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-カルボジイミドヒドロリド(EDAC)(5.3g、27.5mmol、

1. 2当量)、及びヒドロキシベンゾトリアゾール (H OBT) (3.3 g、24.1 mmol、1.05当量)を加えた。ジイソプロピルエチルアミンを滴下添加した (11.97 g、92.6 mmol、4.04当量)。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。次に該溶液を0.5 Nの塩酸 (3×80 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (2×80 mL)、及び飽和塩化ナトリウム (80 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ真空中で濃縮して (+) - (S) - 7 -

[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド (12.2 g、88.4%)を得た。

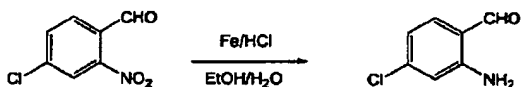
【0604】実施例133

(+) - (S) - 7 - [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:

工程1

【0605】

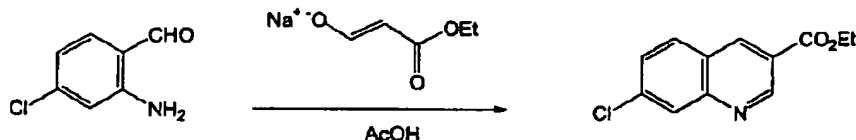
【化56】



¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.83 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.45 (br s, 2H).

【0608】工程2

【0609】



【化57】

【0610】7-クロロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

4-クロロ-2-アミノベンズアルデヒド (15 g、96 mmol、1当量)と3-ヒドロキシアクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩 (6.65 g、48 mmol、0.5当量)の氷酢酸 (175 mL)中溶液を還流下で3時間加熱した。追加の3-ヒドロキシアクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩 (6.65 g、48 mmol、0.5当量)を加え、反応を還流下でさらに2.5時間加熱した。追加の3-ヒドロキシアクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩 (4 g、28.8 mmol、0.3当量)を加え、反応を還流下でさらに12時間加熱した。追加の3-ヒドロキシアクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩 (4 g、28.8 mmol、0.3当量)を加え、反応を還流下で4時間加熱した。当該反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣を酢

【0606】4-クロロ-2-アミノベンズアルデヒド
還流冷却器と機械式攪拌器を備えた三口フラスコに、4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (25 g、135 mmol、1当量)、エタノール (375 mL)、及び水 (100 mL)を加えた。4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒドは、ノースカロライナ州シャーロットのP. H. T. International, Inc. 社より入手可能である。鉄粉 (225メッシュ、ウィスコンシン州ミルウォーキー、Aldrich社) (22.6 g、405 mmol、3当量)と濃塩酸 (5.7 mL、67.5 mmol、0.5当量)を加えた。このスラリーを85℃で2時間加熱し、室温に冷却して珪藻土を通してろ過し、エタノール (100 mL)とトルエン (100 mL)で濯いだ。この溶液を分液漏斗に移し、トルエン (300 mL)を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (300 mL)と塩水 (300 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで濃縮して4-クロロ-2-アミノベンズアルデヒド (17.4 g、83%)を黄色固体として得た。

【0607】

【数66】

酸エチル (200 mL)中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (200 mL)で洗浄した。次に、有機層を塩水 (200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、活性炭 (Darco G-60 (登録商標)) (20 g)で処理した。該混合物を珪藻土を通してろ過した。シリカゲル (15 g) (ニュージャージー州ギブスタウン、EM Science社、230~400メッシュ、粒径0.04~0.06 mm)を溶液に加え、3時間攪拌した。このスラリーをろ過し、トルエン (100 mL)、次いでトルエン中10%酢酸エチル (200 mL)で濯いだ。合わせた有機層を濃縮し、得られた固体をイソプロパノール中で一晚攪拌して7-クロロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (3 g、収率13%)を淡黄色粉末として得た。

【0611】

【数67】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (m, 3H), 4.45 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 8.81 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.44 (d, 1H, J = 2.1 Hz).

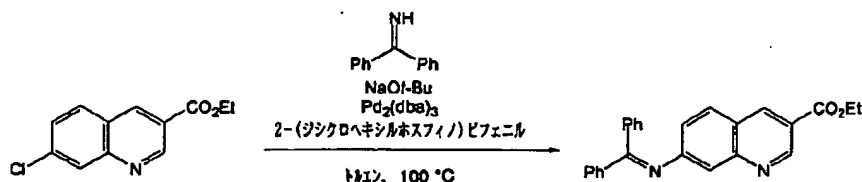
【0612】3-ヒドロキシ-アクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩は以下の手順で製造できる：ナトリウムエトキシド (250 g, 3.49 mol, 1.5 当量) と酢酸エチル (750 mL, 4.2 量) の 20℃ スラリーに、ギ酸エチル (178 g, 2.33 mol, 1 当量) を、外部冷却により内部温度を 35℃ 未満に保ちながら滴下添加した。得られた淡褐色のスラリーを室温で 4 時間攪拌し、次いでヘキサン (200 mL, 1.1

2 量) で希釈した。オフホワイト色の固体を吸引ろ過により回収し、20～25℃ で真空下で乾燥させ、3-ヒドロキシ-アクリル酸エチルエステル、ナトリウム塩 (204.4 g, 63.5%) を得た。

【0613】工程 3

【0614】

【化 58】



【0615】7-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

7-クロロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (1 g, 4.24 mmol, 1 当量)、乾燥ナトリウム t-ブトキシド (571 mg, 5.94 mmol, 1.4 当量)、トリス(ジベンジルイデンアセトン)ジパラジウム (19.5 mg, 21.2 μmol, 1 mol% 当量)、及び 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (30 mg, 84.8 μmol, 4 mol% 当量) を、磁気攪拌棒付き丸底フラスコに入れた。このフラスコは窒素でフラッシュ洗浄した。ベンゾフェノンイミン (783 μL, 4.66 mmol, 1.1 当量) とトルエン (8.5 mL) を加えた。このフラスコに還流冷却器を取り付け、反応を 100℃ で 12 時間加熱した。反

応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (25 mL)、飽和塩化アンモニウム溶液 (25 mL)、及び塩水 (25 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで活性炭 (Darco G-60 (登録商標)) (1 g) で処理した。この混合物を珪藻土を通してろ過し、濃縮した。残渣を最少量のイソプロパノール (約 2 mL) 中で攪拌して 7-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (199 mg, 12%) を淡黄色固体として得た。

【0616】

【数 68】

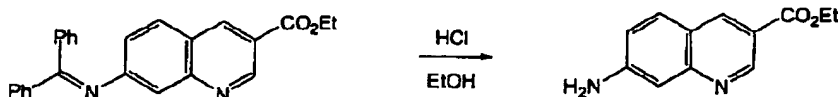
MS (APCI) 381 (M+1)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.42 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.14-7.22 (m, 5H), 7.38-7.51 (m, 4H), 7.68 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 8.87 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.31 (d, 1H, J = 2.1 Hz).

【0617】工程 4

【0618】

【化 59】



【0619】7-アミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

濃塩酸 (1 mL, 2.5 量) を、7-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (400 mg, 1.05 mmol, 1 当量) のエタノール (4 mL, 10 量) 中溶液に加えた。該溶液を室温で 3 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 mL, 50 量) 中に溶解し、有機層を 1 N の塩酸

で洗浄した (5×25 mL)。次に、合わせた水性層の pH を固体水酸化ナトリウムで約 8 に調整した。次に水性層を酢酸エチルで抽出した (3×50 mL)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して 7-アミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (155 mg, 68%) を黄色固体として得た。この粗固体は所望であればヘキサン中 60% 酢酸エチル中のシリカゲル (ニュージャージー州ギブスタウン、EM S c i

ence社、230~400メッシュ)を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによりさらに精製できる。

【0620】

【数69】

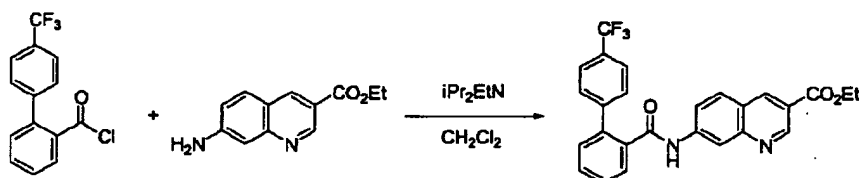
MS (APCI) 217 (M+1)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.32 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.31 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.27 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.99 (d, 1H, J = 2.1 Hz).

【0621】工程5

【化60】

【0622】



【0623】7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

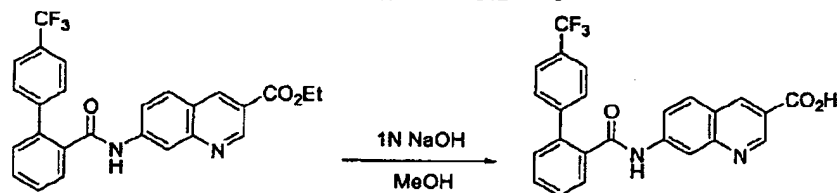
7-アミノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (11 g, 51 mmol, 1当量)、ジクロロエタン (220 mL, 20量)、及びジイソプロピルエチルアミン (13.15 g, 101.7 mmol, 2当量)の混合物に、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリド (17.38 g, 61 mmol, 1.2当量)をジクロロエタン (30 mL, 2.7量)中に溶解した溶液をゆっくりと添加した。反応を一晚84℃に加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を1 Nの塩酸で洗浄し (2×150 mL)、水性層をジクロロエタンで逆抽出した (1×150 mL)。合わせた有

機層を1 Nの水酸化ナトリウム (2×150 mL)、水 (150 mL)、及び飽和塩化ナトリウム (2×150 mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して赤褐色の油状物を得た。該油状物を熱トルエン (32 mL)とイソプロピルエーテル (16 mL)中に溶解し、得られた溶液を攪拌しながら冷却させてベージュ色のスラリーを得た。固体をろ過により回収して7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (13.8 g, 58.4%)を得た。

【0624】工程6

【0625】

【化61】



【0626】7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸

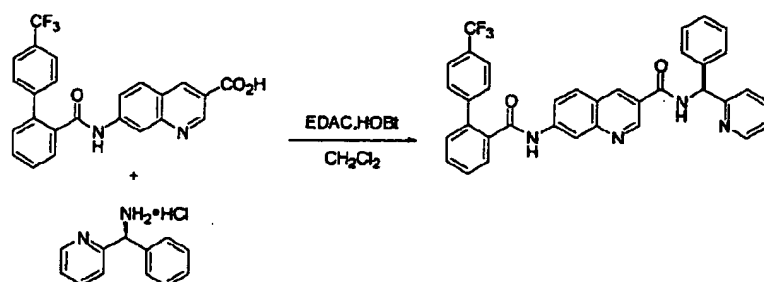
7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (50 g, 114.5 mmol, 1当量)とメタノール (750 mL, 15量)の溶液に、1 Nの水酸化ナトリウム (220 mL, 4.4量)をゆっくり添加した。室温で2時間攪拌後、反応を真空下で濃縮した。残渣に水 (750 mL)を加え、1 N塩酸 (250 mL)を用いてpHを5.0に調整した。得られたスラリーを30分間攪拌し、析出した固体をろ過により回収

し、真空下で乾燥させ、次いでメタノール (75 mL)及び酢酸エチル (675 mL)中に溶解した。該溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (250 mL)中でスラリー化した。固体をろ過により回収し、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (28.1 g, 60%)を得た。

【0627】工程7

【0628】

【化62】

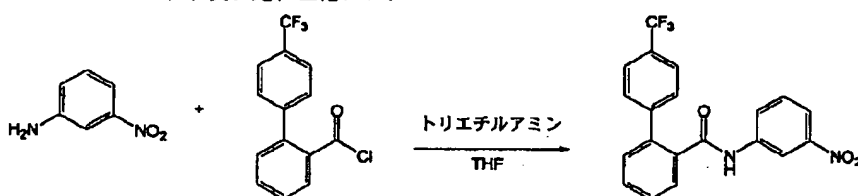


【0629】7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-カルボン酸 (10 g, 22.9 mmol, 1当量) と塩化メチレン (168 mL, 16.8 量) の懸濁液に、(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン、塩酸塩 (6.5 g, 29.8 mmol, 1.3当量)、3-エチル-1-(3-ジエチルアミノピロピル)-カルボジイミドヒドロクロリド (EDAC) (5.3 g, 27.5 mmol, 1.2当量)、及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (3.3 g, 24.1 mmol, 1.05当量) を加えた。ジイソプロピルエチルアミン (11.97 g, 92.6 mmol, 4.04当量) を滴下添加した。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。次に該溶液を0.5 Nの塩酸 (3×80 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (2×80 mL)、及び飽和塩化ナトリウム (80 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ真空中で濃縮して (+)-(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド (12.2 g, 88.4%) を得た。

【0630】実施例134
(+)-(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド:
工程1

【0631】

【化63】



【0632】4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 (3-ニトロフェニル)-アミド
3-ニトロアニリン (28.8 g, 209 mmol, 1当量) のTHF溶液 (1000 mL, 35量 (volume)) にヘトリエチルアミン (70 mL, 500 mmol, 2.4当量) を加えた。3-ニトロアニリンはアルドリッチ、ミルウォーキー、WIから入手し得る。4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニルクロリド (71.3 g, 250 mmol, 1.2当量) のTHF溶液 (250 mL, 3.5量) を30分かけて滴加

した。この反応液を室温で48時間攪拌した。得られたスラリーを珪藻土により濾過し、濾液を濃縮した。水 (700 mL, 24量) を加え、スラリーを室温で12時間攪拌した。固形物を濾過して回収し、40℃で真空乾燥して、薄黄色の粉末として4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸 (3-ニトロフェニル)-アミド (80.7 g, 100%) を得た。

【0633】

【数70】

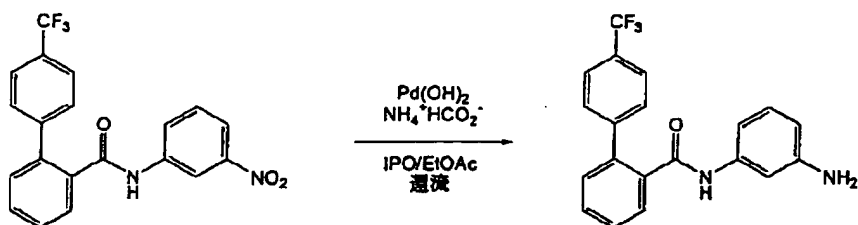
MS (APCI) 387 (M+1)⁺; 385 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.25-7.77 (m, 9H), 7.85 (dd, 1H, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 2.1, 7.9 Hz), 8.56 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 10.92 (s, 1H).

【0634】工程2

【0635】

【化64】



【0636】4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-アミノフェニル)-アミド
ギ酸アンモニウム(16.3g, 258mmol, 3当量)、次いでPearlman触媒[Pd(OH)₂](6.03g, 4.30mmol, 0.05当量)を4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド(33.2g, 85.9mmol, 1当量)のイソプロパノール(330ml, 10量)及び酢酸エチル(170ml, 5量)の溶液へ加えた。この混合液を3時間還流加熱した。冷却後、この反応混合液にTHF(500mL)を加え、

MS (APCI) 357 (M+1)⁺; 355 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.00 (br s, 2H), 6.22 (dd, 1H, J = 1.7, 9.5 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.84 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.04-7.61 (m, 6H), 7.73 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 10.05 (s, 1H).

生成物の可溶化を促進した。この反応混合液を珪藻土によりろ過し、ろ液を濃縮して約100mLとした。酢酸エチル(600mL)とTHF(200mL)を加えた。飽和重炭酸ナトリウム溶液(300mL)で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、オフホワイト色の固形物として4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-アミノフェニル)-アミド(28.7g, 94%)を得た。

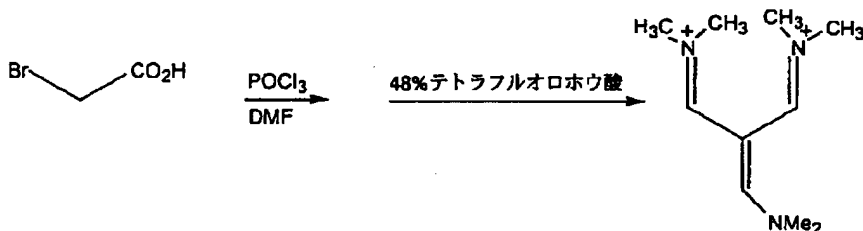
【0637】

【数71】

【0638】工程3

【0639】

【化65】



【0640】2-ジメチルアミノメチレン-1, 3-ビス(ジメチルイミノ)プロパン-ビス(テトラフルオロホウ酸塩)

還流コンデンサー及びメカニカルスターラーの付いた2L量の三つ口丸底フラスコへ、プロモ酢酸(50g, 360mmol, 1当量)及びオキシ塩化リン(100mL, 1.08mol, 3当量)を加えた。この溶液を0℃へ冷却し、DMF(167mL, 2.16mol, 6当量)を30分かけて添加コートより滴加した。得られた溶液を3時間、110℃で加熱し、次いで0℃へ冷やした。水性48%テトラフルオロホウ酸のMeOH溶

液(200mL)を1時間かけてゆっくりと添加コートより加えた。この暗色の粘っこい溶液へイソプロパノール(200mL)を加えた。固形物が析出され、このスラリーを0℃で2時間攪拌した。ろ過により固形物を回収し、2-ジメチルアミノメチレン-1, 3-ビス(ジメチルイミノ)プロパン-ビス(テトラフルオロホウ酸塩)(94.2g, 73%)を薄黄色の固形物として得た。

【0641】

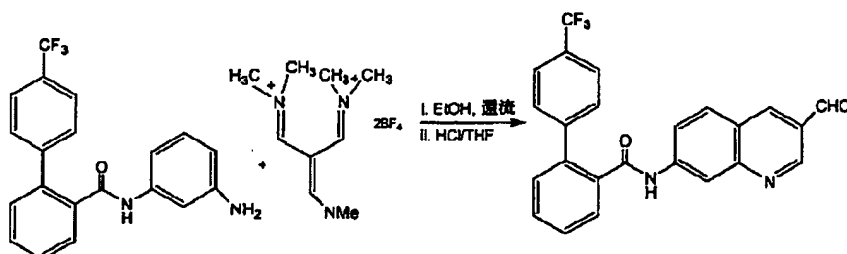
【数72】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.35 (s, 6H), 3.51 (s, 12H), 8.38 (s, 3H).

【0642】工程4

【0643】

【化66】



【0644】4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-ホルミル-キノリン-7-イル)-アミド

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-アミノ-フェニル)-アミド(6.5g, 18.2mmol, 1当量)及び2-ジメチルアミノメチレン-1,3-ビス(ジメチルイモニオ)プロパンビス(テトラフルオロボウ酸塩)(19.5g, 54.7mmol, 3当量)のスラリーのエタノール(200mL, 30量)溶液を24時間還流加熱した。4時間加熱した後、反応液は均質になった。この溶液を濃縮し、残渣をTHF(100mL, 15量)及び1N HCl(100mL, 15量)に溶かした。この反応混合液

MS (APCI) 421 (M+1)⁺; 419 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.54-7.77 (m, 9H), 8.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.46 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.20 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 10.20 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

を室温で3時間攪拌し、次いで重炭酸ナトリウムの飽和溶液(100mL)へ注ぎ込み、酢酸エチル(2x100mL)で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、活性炭で処理し、ろ過し、(6.5g, 1当量)、濃縮して4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-ホルミル-キノリン-7-イル)-アミド(7.65g, 100%粗収率)を黄色の泡沫として得た。この粗生成物は¹H-NMRでは不純物がなかった(clean)ので、さらに精製せずに次の工程に使用した。

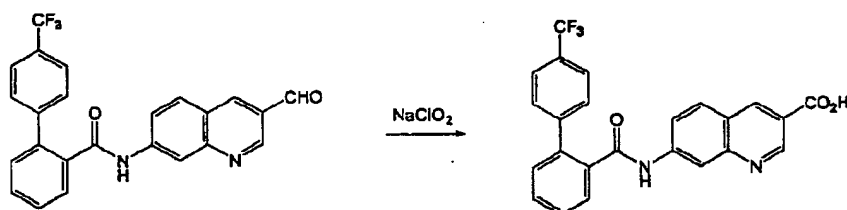
【0645】

【数73】

【0646】工程5

【0647】

【化67】



【0648】7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(3-ホルミル-キノリン-7-イル)-アミド(7.65g, 18.2mmol, 1当量)のアセトニトリル溶液(100mL, 15量)へリン酸二水素カリウム水溶液(1.25M, 72.8mL, 91mmol, 5当量)、次いで亜塩素酸ナトリウム(6.17g, 54.6mmol, 3当量)を加えた。このスラリーを室温で12時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液(1M, 75mL, 75mmol, 4.1当量)を加

MS (APCI) 437 (M+1)⁺; 435 (M-1)⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.54-7.74 (m, 9H), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 10.90 (s, 1H).

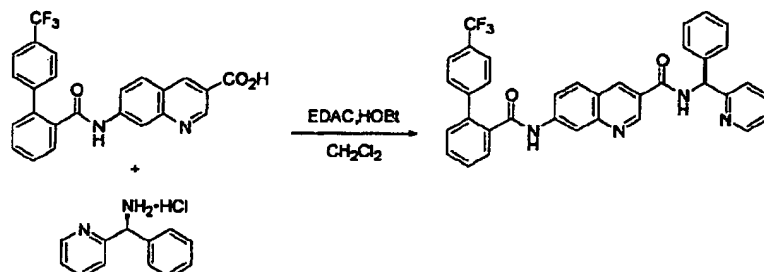
え、生成したスラリーを室温で15分間攪拌した。1N HCl(50mL)を加え、pHを約3~4にした。水性の層を酢酸エチル(2x100mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して約75mLの酢酸エチルとした。ヘキサン(約75mL)をこのスラリーへ加え、生成したスラリーを室温で2時間攪拌した。沈澱物をろ過して回収し、黄色の粉末として、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(6.32g, 2工程で80%)を得た。

【0649】

【数74】

【0650】工程6

【0651】



【化68】

【0652】(+)-(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-カルボン酸 (10 g, 22.9 mmol, 1当量) 及び塩化メチレン (168 ml, 16.8 量) の懸濁液へ (S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン塩酸塩 (6.5 g, 29.8 mmol, 1.3当量)、3-エチル-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (EDAC) (5.3 g, 27.5 mmol, 1.2当量)、及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (3.3 g, 24.1 mmol, 1.05当量) を加えた。ジ

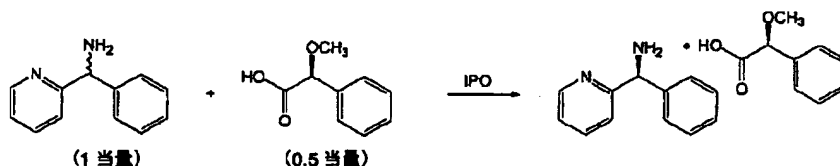
イソプロピルエチルアミン (11.97 g, 92.6 mmol, 4.04当量) を滴加した。得られた溶液を室温で12時間撹拌した。次いでこの溶液を、0.5 N 塩酸 (3 x 80 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム (2 x 80 ml) 及び飽和塩化ナトリウム (80 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して (+)-(S)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド (12.2 g, 88.4%) を得た。

【0653】実施例135

フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミンの分割:

【0654】

【化69】



【0655】(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン、(S)-(+)- α -メトキシフェニル酢酸塩

フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン (50 g, 271 mmol, 1当量) のイソプロパノール溶液 (800 ml, 16 量) へ (S)-(+)- α -メトキシフェニル酢酸 (22.5 g, 136 mmol, 0.5当量) を加えると、沈澱物が形成した。ラセミのフェニル-(2-ピリジル)-メチルアミンは、Alfa Aesar, Ward Hill, MAから入手し得る。一晩撹拌した後、沈澱物を回収して (S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン、(S)-(+)- α -メトキシフェニル酢酸塩を75/25の鏡像異性比と

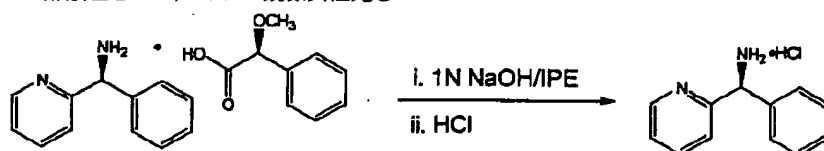
して得た。回収した固形物を16量のイソプロパノールで再結晶させると、この比が95.3/4.7へ改善した。10量のイソプロパノールでさらに再結晶させると、この比が99.6/0.4へ改善した。(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン、(S)-(+)- α -メトキシフェニル酢酸塩を白色の固形物として単離した (16.2 g, 34.2%)。

【0656】実施例136

(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン、塩酸塩;

【0657】

【化70】



【0658】(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メ

チルアミン、塩酸塩

(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン、(S)- α -メトキシフェニル酢酸塩(10g, 28.5mmol, 1当量)及びイソプロピルエーテル(100mL, 10量)の混合物へ1N水酸化ナトリウム(1.14g, 28.5mmol, 1当量)を加えた。この混合液を2つの透明な層が現れるまで撹拌した(1時間)。この層を分離して、水層をイソプロピルエーテル(2x25mL)で抽出した。有機相を合わせ、35~40℃で真空濃縮し、100mLとした。気体状のHCl(1.6g, 44.4mmol, 3当量)を泡立てながらこの溶液へ入れると、すぐに白色の固形物が沈殿した。この混合液をゆっくり揺すりながら15時間撹拌

した後で、固形物を濾過により回収し、2時間50℃で真空乾燥して(S)-フェニル-(2-ピリジル)-メチルアミン、塩酸塩(5.0g, 95.5%)を得た。

【0659】実施例137

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S-(ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド:

工程1

【0660】

【化71】



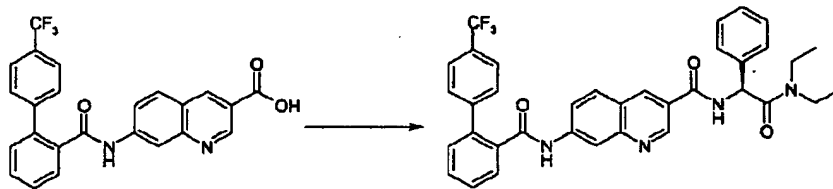
【0661】Boc-D-フェニルグリシンI(5g, 19.9mmol)、プロモトリス-ヒロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)(9.28g, 19.9mmol)及びジエチルアミン(2.26mL, 21.89mmol)の塩化メチレン溶液(70mL)へ0℃でジイソプロピルエチルアミン(10.4mL, 59.7mmol)を加えた。この混合液を0℃で30分間撹拌し、次いで室温まで温めた。混合液を室温で1時間撹拌した。この反応混合液を500mL量 の分離フラスコへ移し、エーテル(200mL)で希釈した。この混合液を、1N HCl(100mL)、水(50mL)及び塩水(50mL)で連続的に洗浄した。このエーテル分画を硫酸マグネシウム

で乾燥し、濾過した。この濾液を濃縮して無色の泡沫にした。この泡沫を30%酢酸エチルのヘキサン混合液に溶かし、シリカゲルのパッドで濾過した。シリカゲルはさらに30%酢酸エチル/ヘキサン(250mL)で洗浄した。濾液を濃縮して無色の固形物(6.0g)を得た。この固形物を4M HCl/ジオキサン溶液(20mL)に溶かし、この混合液を室温で1.5時間撹拌した。この反応混合液を減圧濃縮し、塩酸塩としてV(4.0g, 収率98%)を得た。

工程2

【0662】

【化72】



III

【0663】工程1からの化合物V(1.34g, 6.52mM)、III(2.37g, 5.4mM)及びPyBrOP(2.52g, 5.4mM)をDMF(60mL)に溶かした。この混合液を0℃に冷却し、次いでジイソプロピルエチルアミン(2.82mL, 16.2mM)で処理した。この混合液を0℃で30分間撹拌し、次いで室温まで温め、撹拌を24時間続けた。この混合液を水(200mL)へ注入し、生じた沈殿物を真空濾過により回収した。この固形物を酢酸エチル(100mL)に溶かし、混合液を硫酸マグネシウムで乾燥した。この混合液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。40%

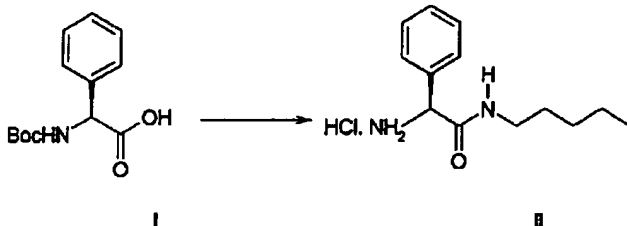
酢酸エチル/ヘキサンで溶出させる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによりこの残渣を精製し、7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S-(ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド(2.92g, 87%)を得た。MS(APCI) 625 (M+1)。

【0664】実施例138

7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S-(ベンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-ア

ミド:
工程1

【0665】
【化73】

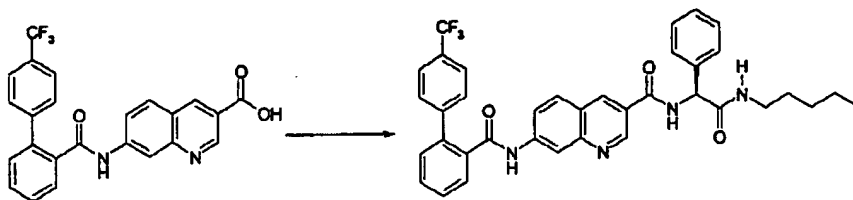


【0666】Boc-D-フェニルグリシン I (5 g, 19.9 mmol)、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrOP) (9.28 g, 19.9 mmol) 及びアミルアミン (2.54 mL, 21.89 mmol) の塩化メチレン溶液 (70 mL) へ 0℃ でジソプロピルエチルアミン (10.4 mL, 59.7 mmol) を加えた。この混合液を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで室温まで温めた。混合液を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合液を 500 mL 量の分離フラスコへ移し、エーテル (200 mL) で希釈した。この混合液を、1 N HCl (100 mL)、水 (50 mL) 及び塩水 (50 mL) で連続的に洗浄した。このエーテル分画を硫酸マグネシウム

で乾燥し、ろ過した。このろ液を濃縮して無色の泡沫にした。この泡沫を 30% 酢酸エチルのヘキサン混合液に溶かし、シリカゲルのパッドでろ過した。シリカゲルはさらに 30% 酢酸エチル/ヘキサン (250 mL) で洗浄した。ろ液を濃縮して粘稠性の油状物 (6.37 g) を得た。この油状物を 4 M HCl/ジオキサン溶液 (20 mL) に溶かし、この混合液を室温で 1.5 時間攪拌した。この反応混合液を減圧濃縮し、塩酸塩として II (5.1 g, 収率 100%) を得た。

工程2

【0667】
【化74】



【0668】工程1からの化合物 II (1.67 g, 6.52 mM)、III (2.37 g, 5.4 mM) 及び PyBrOP (2.52 g, 5.4 mM) を DMF (60 mL) に溶かした。この混合液を 0℃ に冷却し、次いでジソプロピルエチルアミン (2.82 mL, 16.2 mM) で処理した。この混合液を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで室温まで温め、攪拌を 24 時間続けた。この混合液を水 (200 mL) へ注入し、生じた沈殿物を真空ろ過により回収した。この固形物を酢酸エチル (100 mL) に溶かし、混合液を硫酸マグネシウムで乾燥した。この混合液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出させる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによりこの残渣を精製し、7-[(4'-トリフルオロメチル)オロメチル-2-カルボニル]-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S- (ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド (3.03 g, 90%) を得た。MS (APCI) 639 (M+1)。

【0669】以下の化合物は、上記に示したものと類似の方法を使用して合成し得る：7-[(4'-トリフル

オロメチル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸 (ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S- (ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S- (ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-R- (ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-R- (ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド；2-メチル-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-

キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-メチル-7-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-エチル-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-エチル-7-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[6-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[6-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[3-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 及び 7-[3, 5-ジメチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド。

【0670】バイオアッセイ

動物、特に、哺乳動物(例えば、ヒト)の代謝病(本明細書中に詳述されるような)の治療における薬学的活性物質としての本発明の化合物の有用性は、慣用的な検定および下記の *in vitro* および *in vivo* の検定における本発明の化合物の活性によって示される。このような検定は、本発明の化合物の活性を他の既知の化合物の活性と比較することができる手段も提供する。これら比較の結果は、投薬量レベルを決定するのに有用である。

【0671】アポB分泌阻害/MTP阻害検定

アポBの分泌を阻害するおよび/またはMTPを阻害する本発明の化合物の能力は、次の、HepG2細胞におけるアポBの分泌を測定する細胞に基づく検定を用いて決定することができる。

【0672】HepG2細胞(ATCC, HB-8065, マナッサス, VA)を、96ウェル培養プレート中の10%ウシ胎児血清を加えたダルベッコ修飾イーグル培地(成長培地; Gibco, グランド・アイランド, NY)中において5%二酸化炭素を含有する給湿雰囲気中で、それらが約70%密集するまで成長させる。試験化合物をジメチルスルホキシド中に10~20mMで溶解させた後、それを成長培地中で1μMまで希釈する。この原液の連続1:1希釈を成長培地中で行い、各100μlを、HepG2細胞が入っている96ウェル培養プレートのそれぞれのウェルに加える。24時間後、成長

培地を集め、特異的酵素結合イムノソルベントアッセイ(ELISA)によってアポBおよび対照としてのアポAIの濃度について検定する。阻害剤は、アポAIの分泌に影響を与えることなく、培地中へのアポB分泌を減少させる化合物として識別される。アポBについてのELISAは、次のように行われる。ヒトアポBに対する単クローン性抗体(Chemicon, テメクラ, CA)を、リン酸緩衝化生理食塩水/アジド(PBS+0.02%Naアジド)中で5μg/mlまで希釈し、100μlを96ウェルプレート(NUNC Maxisorb, ロチェスター, NY)の各ウェルに加える。室温で一晩インキュベーション後、その抗体溶液を取り出し、ウェルをリン酸緩衝化生理食塩水(PBS)/アジドで3回洗浄する。プラスチック上の非特異的部位は、PBS/アジド中で作られる1%(w/v)ウシ血清アルブミン(BSA)の溶液中でウェルを1~3時間インキュベートすることによって遮断される。HepG2細胞からの成長培地のいろいろな希釈液またはアポB標準(PBS/アジド中の0.004%トゥイーン20/1%BSA中で作られる)100μlを各ウェルに加え、18時間インキュベートする。ウェルを吸引し、3回洗浄(PBS中0.1%トゥイーン20)後、ヤギ抗ヒトアポB(Chemicon)である二次抗体の1/1000希釈100μlを加える。室温で3時間インキュベーション後、この溶液を吸引し、それらウェルを再度上記のように3回洗浄する。次に、アルカリ性ホスファターゼに結合したウサギ抗ヤギIgG(Sigma, ミルウォーキー, WI)の1:1600希釈(PBS/1%BSA/2mM MgCl₂中)100μlを各ウェルに加え、室温で1時間インキュベートする。吸引後、それらウェルを上記のように4回洗浄し、25mM重炭酸ナトリウム/2mM MgCl₂, pH9.5中の1mg/mlのリン酸p-ニトロフェニル(pNPP; Sigma)100μlを各ウェルに加え、20~30分間インキュベート後、50μlの0.2N NaOHの添加によってその反応を止める。各ウェルの吸光度を405nmで読み取り、650nmでのバックグラウンドを差し引く。アポB濃度は、同様の検定で平行して行われる精製LDL標準から作成される標準曲線から計算される。アポAIは、アポAIの抗体(Chemicon)をアポBの抗体の代わりに用い且つ抗原インキュベーションを室温の代わりに37℃で行うことを除いて同様に測定される。

【0673】本発明の化合物の活性は、試験化合物がMTP活性を直接的に阻害する場合に確認することもできる。化合物によるMTP活性の阻害は、可溶性ヒトMTPの存在下における供与小胞から受容小胞への放射性標識トリグリセリドの阻害を観察することによって定量化することができる。MTPを調製する手順は、Wetterau および Zilversmit (Biochem. Biophys. Acta, 875:610 (1986))の方法に基づく。簡単にいうと、-80℃で凍

結されたヒト肝塊(liver chunk)を氷上で解凍し、細断し、氷冷0.25Mスクロースで数回洗浄する。引き続きの工程は全て、氷上で行われる。Potter-Elvehjem Teflon 乳棒を用いて、0.25Mスクロース中の50%ホモジネートを調製する。そのホモジネートを、0.25Mスクロースを用いて1:1に希釈し、4℃において10,000×gで20分間遠心分離する。そのペレットをスクロース中に再懸濁させ、10,000×gで20分間再度遠心分離する。それら上澄みを一緒にし、105,000×gで75分間の遠心分離によってマイクロソームをペレットにする。上澄みを傾瀉し、マイクロソームペレットを最少量の0.25Mスクロース中に懸濁させ、0.15Mトリス-HCl、pH8.0を用いて出発肝重量1g当たり3mlまで希釈する。この懸濁液を12画分に分け、105,000×gで75分間遠心分離する。上澄みを捨て、マイクロソームペレットを必要とされるまで-80℃で凍結貯蔵する。検定を行う前のMTPの調製については、解凍したペレットを、12mlの冷50mMトリス-HCl、50mM KCl、5mM MgCl₂、pH7.4中に懸濁させ、1.2mlの0.54%デオキシコール酸塩(pH7.4)溶液を混合しながら徐々に加えて、マイクロソーム膜を破壊させる。氷上で静かに混合しながら30分間インキュベーション後、その懸濁液を105,000×gで75分間遠心分離する。可溶性MTPタンパク質を含有する上澄みを、検定用緩衝液(150mMトリス-HCl、40mM NaCl、1mM EDTA、0.02% NaN₃、pH7.4)を4回取り替えて用いて2~3日間透析する。ヒト肝MTPを4℃で貯蔵し、使用直前に検定用緩衝液を用いて1:5に希釈する。MTP標品は、最大30日間までの貯蔵では、顕著な輸送(transfer)活性減少を示さない。

【0674】リボソームは、窒素下において、400μM卵ホスファチジルコリン(PC)、75μMウシ心臓カルジオリピンおよび0.82μM [¹⁴C]-トリオレイン(110Ci/mol) [New England Nuclear, ボストン, MA] の検定用緩衝液中分散液の室温浴音波処理によって調製される。クロロホルム中の脂質を、上に概説された比率で一緒に混合した後、窒素流下で乾燥後、検定用緩衝液を用いて水和させる。受容リボソームは、窒素下において、1.2mM PC、2.3μMトリオレインおよび30pM [³H]-PC(50Ci/mol)の検定用緩衝液中分散液の室温浴音波処理によって調製される。供与および受容リボソームを、7℃において160,000×gで2時間遠心分離する。小ユニラメラリボソームを含有する上澄みの上部80%を注意深く取り出し、輸送検定に用いられるまで4℃で貯蔵する。

【0675】MTP活性は、供与および受容小胞を可溶性MTPおよび試験化合物と一緒に混合することによ

て開始される輸送検定を用いて測定される。100μlの5%BSA(対照)かまたは試験化合物含有5%BSAに、500μlの検定用緩衝液、100μlの供与リボソームおよび100μlの希釈MTPタンパク質を加える。37℃で45分間インキュベーション後、検定用緩衝液中50%(w/v)ジエチルアミノエチル(DEAE)セルロース懸濁液500μlを加えることによってトリグリセリド輸送を止める。4分間攪拌後、DEAEセルロースに結合した供与リボソームを、低速遠心分離(3,000×g; 5分間)によって選択的に沈降させる。受容リボソームを含有する上澄みのアリコート数を計数し、それら³Hおよび¹⁴C計数を用い、一次速度論を用いて受容リボソームの回収パーセントおよびトリグリセリド輸送パーセントを計算する。試験化合物によるトリグリセリド輸送阻害は、試験化合物が存在しない対照と比較される¹⁴C放射能の減少として示される。

【0676】MTP阻害剤としての試験化合物の活性は、次の手順によってin vivoで測定することもできる。雄マウス(20~30g, 種々の系統)に、経口強制飼養(0.25mL/25g体重)によって、0.5%メチルセルロース水溶液中に懸濁された試験化合物を投与する。化合物溶液は、多数回でかまたは数日間わたって、或いは、マウスを安楽死させる90分前に1回投与し、そして血清の調製用に採血する。その血清のトリグリセリド濃度について、市販の酵素検定(トリグリセリドG; Wako Fine Chemicals, 大阪, 日本)によって検定する。MTP阻害剤は、ビヒクルを投与される対照と比較して血清トリグリセリドを低下させるそれらの能力によって識別される。

【0677】Lp(a) 検定

本発明の方法の実施によるリポタンパク質(a)の血中レベルの低下におけるアポB分泌/MTP阻害剤の有効性は、Nassir ら, J.Biol.Chem., 273:17793-17800 (1998)に開示されたプロトコルによって示すことができ、そのプロトコルを下記に要約する。

【0678】パルスチェイス実験

トランスフェクションされたHepG2細胞を、T-25フラスコ中で90%密集するまで成長させる。実験当日に、それら細胞をリン酸緩衝生理食塩水で2回洗浄し、メチオニンもシステインも含まないDMEM中において血清を用いることなく1時間ブレイクインキュベートし、250μCi/ml Tran³⁵S 標識およびアポB分泌/MTP阻害剤を含有する同培地中で4時間パルス標識した後、3mMシステインおよび10mMメチオニンを含有する完全な培地中で最大1時間までチェイスする。アポB分泌/MTP阻害剤をジメチルスルホキシド中に100mg/mlの濃度で溶解させ、細胞と一緒にインキュベーションする直前に、培地中で適当な濃度まで希釈する。対照細胞には、阻害剤を含まないジメチルスルホキシドを与える。放射性標識後の適当な時点で、

培地を氷上で回収し、次のプロテアーゼインヒビター最終濃度に調整する(100mMロイペプチン, 450mMアポプロチン, 2mMペプスタチン, 1mMフェニルメチルスルホニルフルオリドおよび1mMベンズアミジン, Sigma, セント・ルイス, MOから入手できる)。それら細胞を、氷冷リン酸緩衝生理食塩水で3回洗浄後、プロテアーゼインヒビターを含有し且つHepG2細胞に関しては100mMε-アミノカプロン酸を含有する冷溶解緩衝液(100mMトリス, pH8.0, 100mM NaCl, 10mM EDTA, 1%トリトンX-100, 0.1%SDS)中で溶解させる。細胞溶解産物および培地を、4℃において10,000rpmで5分間の遠心分離によって清澄にして細胞破片および免疫沈降物を除去した後、以下に記載のように処理する。全タンパク質中への放射能の取込みは、細胞溶解産物のトリクロロ酢酸沈降によって確認され、いずれの場合にも、対照群と実験群との間に比較しうる値が示される。

【0679】免疫沈降法

培地および溶解産物両方を、プロテインG-アガロース(Pharmacia, ビスカタウェイ, NJ)と一緒に4℃で2~3時間のインキュベーションによって予め清澄にする。アリコートをし、飽和量の抗アボ(a)、抗アボBおよびアボA-Iまたは抗アルブミン抗血清(Biodesign International, ケネバンク, ME)を用いて免疫沈降させる。4℃で一晩インキュベーション後、プロテインG-アガロースビーズを加え、インキュベーションを4℃で更に2~3時間続ける。遠心分離(14,000xg; 4分間)後、そのペレットを、免疫沈降洗浄用緩衝液(50mMトリス, pH7.4, 0.65M NaCl, 10mM EDTA, 1%トリトンX-100, 1%デオキシコール酸ナトリウム, 0.1%SDS)中で4回、水中で2回洗浄し、SDS試料用緩衝液(4%SDS, 20%グリセロール, 0.001%ブロムフェノールブルー, 125mMトリス, pH6.8および100mMジチオトレイトール)中で10分間煮沸させる。遠心分離(14,000xg; 4分間)後、その上澄みを、SDS-PAGEおよびフルオログラフィーによって分析する。

【0680】組合せ検定I

過剰のトリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロール、コレステロールエステルまたはグルコースの存在によって生じる状態の治療におけるアポリポタンパク質B/ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質-グルコシダーゼ阻害剤組合せの有用性は、Yamamoto ら, Metabolism, 48(3):347-354 (1999) によって記載の方法によって示すことができる。

【0681】標準ラット飼料 (Oriental Yeast, 東京, 日本) を微粉砕して微粉にし、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤 (75mg/100g飼料)

およびグルコシダーゼ阻害剤 (75mg/100g飼料) またはリパーゼ阻害剤 (75mg/100g飼料) を十分に混合する。粉末にされた試験化合物・飼料混合物を、通常の外観を有するペレットの形に再構成する。対照ラット用の飼料は、同様であるが、試験化合物を加えることなく調製される。次に、Yamamoto ら, Metabolism, 48(3):347-354 (1999) に開示された実験プロトコルに従い、体重、および血漿中のトリグリセリド、コレステロール、グルコースおよびインスリンのレベルへの薬物治療の効果を確認する。

【0682】被験動物は、実験の開始まで、標準ラット飼料で飼育される。OLETF系統 (Kawano ら, Diabetologia, 41:1422-1428, 1992) の雄の自発糖尿病ラットを、12週令 (実験の開始点) で無作為に4群に分ける。群1は、12週令、すなわち、糖尿病の発症前から72週で実験を終了するまで、上記のMTP-グルコシダーゼ阻害剤組合せ富化ラット飼料で飼育される。群2は、28週令まではMTP-グルコシダーゼ阻害剤組合せを含まない標準飼料を与えられ、その後、すなわち、糖尿病発症後、実験終了まで、MTP-グルコシダーゼ阻害剤組合せ富化飼料を与えられる。群3は、12週~28週令まで、MTP-グルコシダーゼ阻害剤組合せ富化飼料を含有する食餌で、その後70週令まで、MTP-グルコシダーゼ阻害剤組合せ富化飼料を含まない標準ラット飼料で飼育される。群4 (対照群) は、MTP-グルコシダーゼ阻害剤組合せを含まない標準ラット飼料を与えられる。

【0683】いずれの群も、実験中を通して、食物および水を任意に摂取することが許される。被験動物は、週1回基準で体重測定され、食物摂取量は、二週間毎に48時間にわたり、満杯の食物容器を秤量後、48時間後にその食物容器を再度秤量してこぼれた量を補正することによって決定される。平均食物摂取量は、ケージ当たりの消費された食物量として概算される。被験動物は群として飼育され、1ケージに2匹収容されるので、48時間に得られる値を4で割って、ラット1匹当たりの1日食物消費量のおよその推定値を得る。

【0684】12、20、28、36、44、52、60および70週令で、静脈内ブドウ糖負荷試験を一晩絶食後に行う。被験動物を実験前に体重測定し、ペントバルビタールナトリウム (腹腔内に50mg/kg体重) を用いて麻酔する。インスリン、グルコース、トリグリセリドおよびコレステロールの血清濃度の測定用の血液試料採取直後に、ボーラス量のグルコース (200mg/kg体重) を右頸静脈に注射する。血液試料は、グルコースおよびインスリンの血清濃度の測定用に、5分、10分、30分および60分に左頸静脈から再度採取する。

【0685】血清グルコース濃度は、グルコースキット (Bondar ら, Clin.Chem.Acta., 20:586-590, (1974))

を用いるグルコースオキシダーゼ法によって決定される。血清中インスリン濃度は、Morgan ら, Diabetes, 12:115-126, (1963) に記載の二重抗体法を用いるラジオイムノアッセイによって測定される。血清中のトリグリセリド (TG) およびコレステロール濃度は、商業的に入手可能なキット (Wako TG およびコレステロールキット; Wako Pure Chemical, 東京, 日本) を用いて酵素分析される。

【0686】組合せ検定II

過剰のトリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロール、コレステロールエステルまたはグルコースの存在によって生じる状態の治療におけるアポリポタンパク質B/ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質-グルコシダーゼ阻害剤組合せの有用性は、Hogan ら, International Journal of Obesity, 11, 補遺3, 35-42, 1987 によって記載の方法によって示すことができる。

【0687】10週令の雄 Sprague-Dawley ラットに、47% Purina ラット飼料、44%コンデンスミルク、8%トウモロコシ油から成る適度に高脂肪のエネルギー密度の高い食餌 (4.7 kcal/g; 19.7 kJ/g) を、17週間任意に摂取させる。この食餌の主要栄養素重量組成は、14.5%脂肪、53%炭水化物および15.8%タンパク質である。実験開始時に、これら被験動物は、それ以前の17週間の誘導期間にわたる体重増加が、Purina ラット飼料食 (4.5%脂肪) で飼育された動物群 (n=36) での 255 ± 7 g の増加に対して 455 ± 12 g であるので、肥満していると判定される。合計16匹の動物 (818 ± 13 g) をその実験に用いるが、その半数には、アポリポタンパク質B/ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質-リパーゼ阻害剤組合せを食餌混合物として22日間、 $55 \mu\text{mol}$ / kg 体重 (27 mg/kg) の平均1日量で与える。

【0688】体重および食物摂取量は、毎日監視する。腸の脂肪吸収は、Comai ら, J.Nutrition, 108:826-835 によって記載のように、食餌および糞便の脂肪の重量分析によって測定される。これらの測定用に、処置の8日目および19日目に始まる2回の別々の時に、3日間にわたって糞便を集める。実験の最後に、肝および腹膜後脂肪組織中での脂肪酸合成の in vivo 速度を、Triscari ら, Lipids, 12:357-363 および Sperry ら, J.Biol.Chem., 187:97-106 の方法にしたがって [^3H] H_2O を用いて測定し、そして体幹 (trunk) 血を血清パラメーターの測定用に集める。

【0689】過剰のトリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロール、コレステロールエステルまたはグルコースの存在によって生じる状態の治療における相乗作用の評価のためのこれら方法の使用は、個々の試験化合物それぞれに定量的用量反応曲線が存在する場合に適していると考えられる。この場合、相乗的反応は、それぞれの単

一薬剤用量反応曲線に基づく具体的な用量における同じ生体応答と比較される二つの薬剤の組合せを用いて得られる相加的定量反応より大きい。

【0690】腸の脂肪吸収減少検定

本発明の方法の実施による腸の脂肪吸収の減少におけるアポB分泌/MTP阻害剤の有用性は、次のプロトコルによって示される。

【0691】処置期間の開始時に11.45~12.45 kg 体重の健康な若い (1~2歳) 雄のビーグル成犬 (Marshall Farms, ノース・ローズ, ニューヨーク, NY 14516) を試験対象として用いる。

【0692】試験化合物は、水溶性粉末として与えられる。経口強制飼養によって投与される投薬溶液は、無水クエン酸 (0.4 g/ml) および無水クエン酸ナトリウム (0.1 g/ml) を用いて調製される0.025 Mクエン酸緩衝液 (約pH=3) を試験ビヒクルとして用いて与えられる。その投薬溶液は、体重1 kg 当たり1 ml を供給されるように、0.5 mg/ml 活性で調製される。14日間の順応期間後、16日評価実験を行う。

【0693】実験は、5匹のイヌを含む一群の被験動物から成る。0日目および5~12日目に、それぞれのイヌに、1回量として投与される投薬溶液を、毎投薬日の0時に経管給餌によって与える。この後、10 ml の水で洗って、投薬溶液を全て確実に供給する。試験動物はそれぞれ、水および Pedigree Mealtime (登録商標) (Kal Kan Foods, Inc., ベルノン, CA) 乾燥飼料を、実験中毎日、投薬後約1~2時間、任意に摂取することが許される。

【0694】糞便検体は、2日目に開始して16日目に終わる毎日、約24時間 (± 1 時間) にわたって集める。そのように集められる糞便検体は、 -26°C ~ -20°C で凍結し且つ貯蔵した後、糞便脂肪含量について分析する。

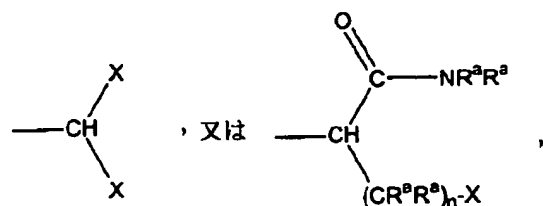
【0695】糞便脂肪含量の重量分析には、Freidner ら, Clin.Chem.Acta, 18:345-349 (1967) の方法の応用を用いる。本来の手順の変更は、次の通りである。

(1) 5 g 糞便脂肪試料を秤量し、その試料を加える前後に遠心管を秤量するよりもむしろ、風袋を計った50 ml 遠心管に入れる、および(2) 振とうには、それら遠心管を、塗料用振とう機上の塗料缶に直立させて入れるよりもむしろ、平台振とう機上に水平に置く。

【0696】必要な数の結晶皿 (1試料につき3枚) を秤量する (0.0001 g 精度まで)。糞便試料それぞれを室温で一晩解凍後、プラスチックバッグを介する操作によって十分に混合して均一にする。次に、その試料をバッグ中のまま約1 cm 厚さで平らにし、約2 cm x 3 cm の長方形に分割する。3個のアリコート (それぞれ約5 g) を試料全体のいろいろな部分から取り、それぞれを、風袋を計った50 ml 遠心管に入れる。それぞ

各々のR^a及びR^bは、独立に、水素又はC₁－C₈アルキ

ルであり；各々のnは、独立に、0、1、2又は3であり；各々のXは、独立に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又は置換ヘテロシクロアルキルであり；R¹は水素又はC₁-C₈アルキルであり；かつR²は水素、-(CR^aR^a)_n-X、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈置換アルキル、
【化2】



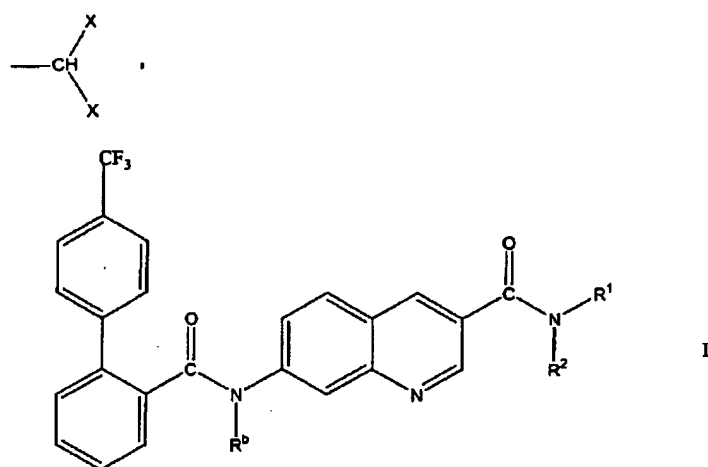
であるか、又はR¹及びR²は、それらが結合する窒素原子と共に、1ないし3個のヘテロ原子を含む3ないし7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。)

【請求項2】R^bが水素である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】R^bが水素であり、かつR¹が水素である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】R^bが水素であり；R¹が水素であり；R²が

【化3】



(ここで、R^bは水素であり；R¹は水素であり；R²は水素、C₁-C₈アルキル、-(CH₂)_n-Q、

【化6】

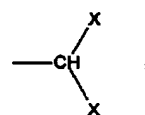
又は-C(R^aR^a)_n-Xであり；かつ各々のXが、独立に、アリール又はヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】アリールがフェニルであり、かつヘテロアリールがピリジルである請求項4に記載の化合物。

【請求項6】R²が-C(R^aR^a)_n-Xであり、各々のR^aが、独立に、メチル、エチル又は水素であり；かつXがフェニル又はピリジル、である請求項4に記載の化合物。

【請求項7】R^bが水素であり；R¹が水素であり；R²が

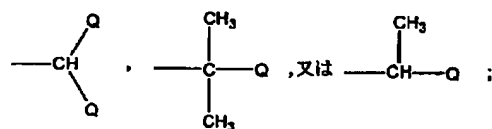
【化4】



であり、かつ各々のXが、独立に、フェニル又はピリジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】下記式Iの化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

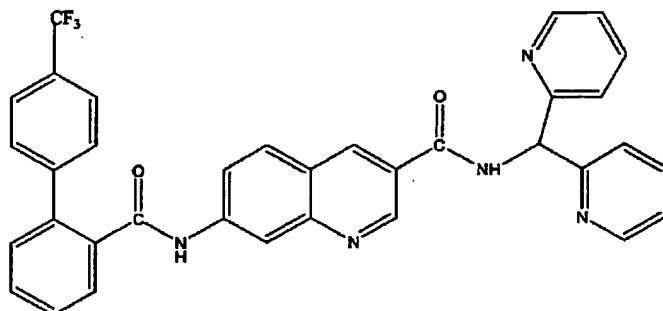
【化5】



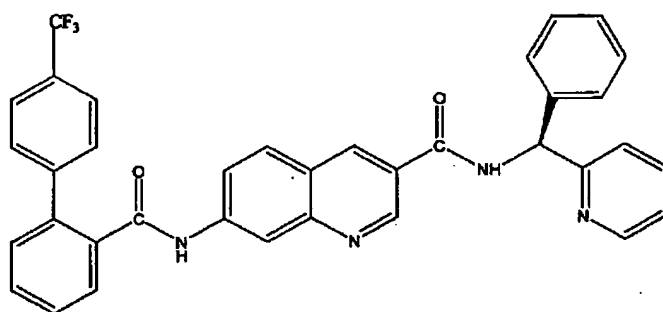
であって、各々のQは、独立に、フェニル、ピリジル、置換フェニル、置換ピリジル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；かつnは0、1、2、又は3である。)

【請求項9】Qが置換フェニル又は置換ピリジルであり、その置換基が $-\text{OC}_1-\text{C}_8$ アルキル、 C_1-C_8 アルキル又はハロゲンから選択される、請求項8に記載の化合物。

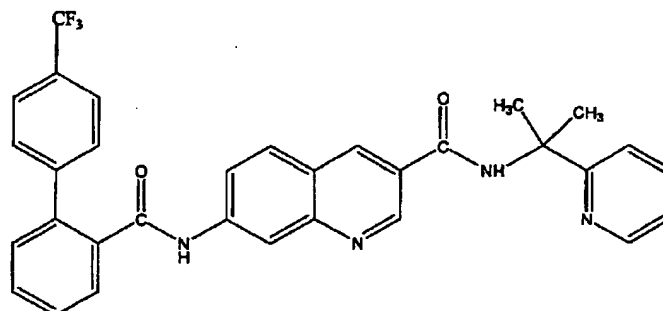
【請求項10】下記化合物。
【化7】



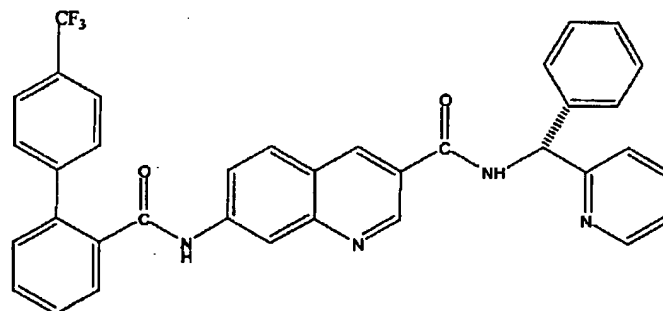
【請求項11】下記化合物。
【化8】



【請求項12】下記化合物。
【化9】

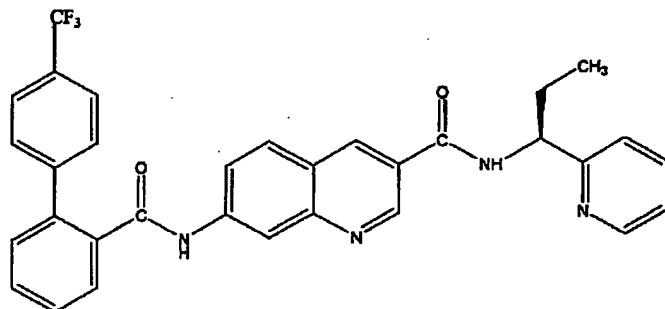


【請求項13】下記化合物。
【化10】



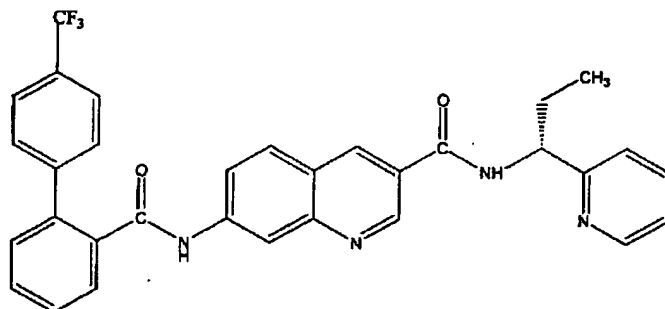
【請求項14】下記化合物。

【化11】



【請求項15】下記化合物。

【化12】



【請求項16】請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項17】アテローム性硬化症の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】肥満症の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】高コレステロール血症の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項20】高脂血症の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項21】高トリグリセリド血症の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項22】低アルファリボタンパク質血症の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項23】肺炎の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項24】糖尿病の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項25】糖尿病がインシュリン非依存性糖尿病（II型）である請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項26】心筋梗塞の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項27】発作の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項28】再狭窄の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項29】X症候群の治療又は予防に用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項30】アポリポタンパク質Bの分泌を阻害するために用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項31】ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質を阻害するために用いられる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項32】化合物：7-アミノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル；7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル；又は7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸。

【請求項33】化合物：7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（ジピリジン-2-イル-メチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（ジピリジン-2-イル-メチル）-アミド、エタンスルホネート；7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（ジピリジン-2-イル-メチル）-アミド、ビス-エタンスルホネート；7-〔（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル

【請求項34】化合物：7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-カルバモイル-2-フェニル-エチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（カルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸プロピルアミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（2,2,2-トリフルオロ-エチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-メチル-1-フェニル-エチル）-アミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸シクロペンチルアミド；7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸（1-フェニル-プロピル）-アミド；（R）-7-〔（4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-カルボニル）-アミノ〕-

【請求項36】化合物：7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（チオフェン-2-イルメチル）-アミド、エタンスルホネート；7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル）-アミド；（S）-7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（1-

ビリジーン-2-イル-エチル)-アミド; (R)-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジーン-2-イル-エチル)-アミドエタンスルホネート; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジーン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジーン-2-イル-エチル)-アミドエタンスルホネート; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-クロロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-メチルベンジルアミド; もしくは7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項37】化合物: 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸4-フルオロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸イソプロピルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ベンズヒドリルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸シクロプロピルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸[1-(4-フルオロフェニル)-エチル]-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-メチルベンジルアミド; もしくは7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項38】化合物: 7-[(4'-トリフルオロメ

チル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-クロロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸3-フルオロベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2-メチルベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸2-クロロベンジルアミド; 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド; 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(モルホリン-4-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド; 7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸ジエチルアミド; もしくは4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[3-(ピペリジン-1-カルボニル)-キノリン-7-イル]-アミド、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項39】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を治療又は予防するためのキットであって:

a) 請求項1~15のいずれか1項に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む第1医薬組成物、

b) アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な第2化合物を含む第2医薬組成物; 及び

c) 該第1及び第2組成物を収容するための容器、を含むキット。

【請求項40】請求項1~15のいずれか1項に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩、及びアテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、肺炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX

症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1種類の追加化合物を含む医薬組成物。

【請求項41】追加化合物がHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤である請求項40に記載の組成物。

【請求項42】追加化合物がMTP阻害剤である請求項40に記載の組成物。

【請求項43】追加化合物がHMG-C o Aシンターゼ阻害剤である請求項40に記載の組成物。

【請求項44】追加化合物がACAT阻害剤である請求項40に記載の組成物。

【請求項45】追加化合物がCETP阻害剤である請求項40に記載の組成物。

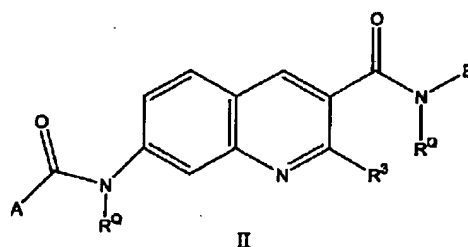
【請求項46】追加化合物がリパーゼ阻害剤である請求項40に記載の組成物。

【請求項47】追加化合物がグルコシダーゼ阻害剤である請求項40に記載の組成物。

【請求項48】下記式IIの化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又

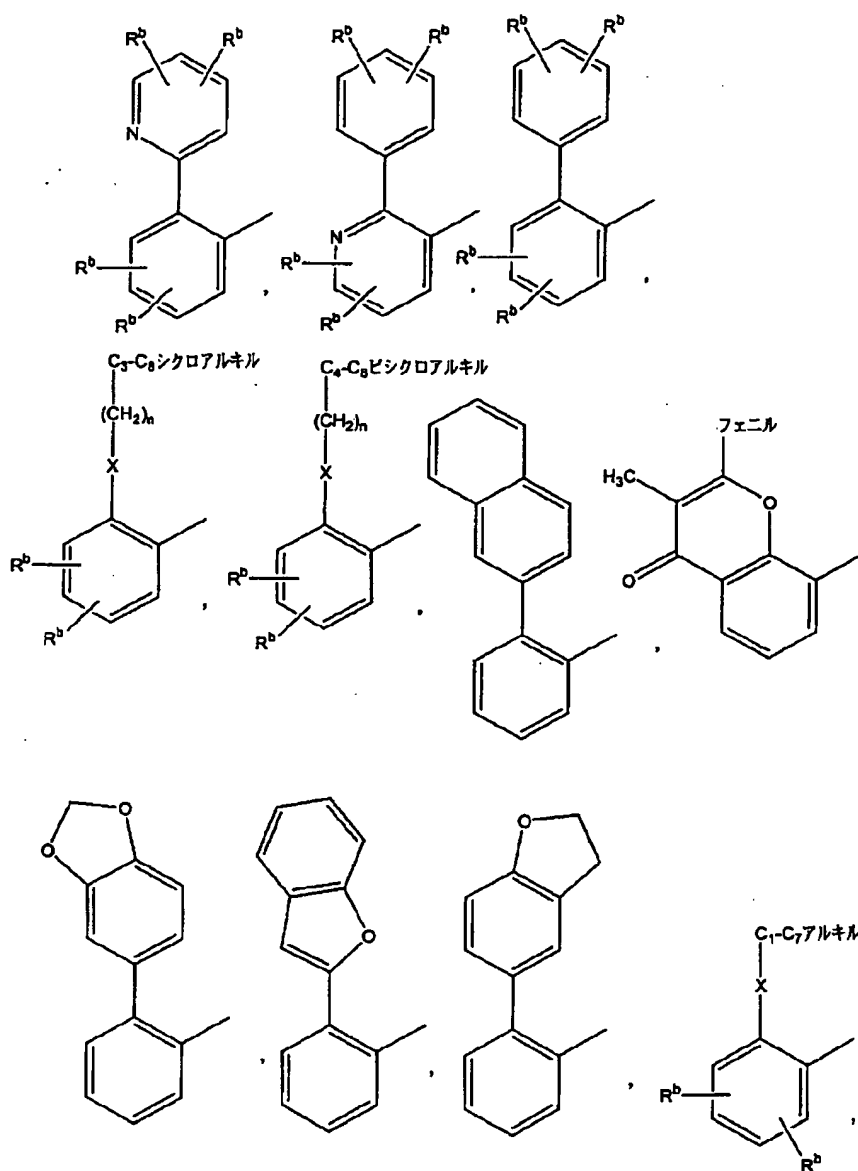
は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【化13】

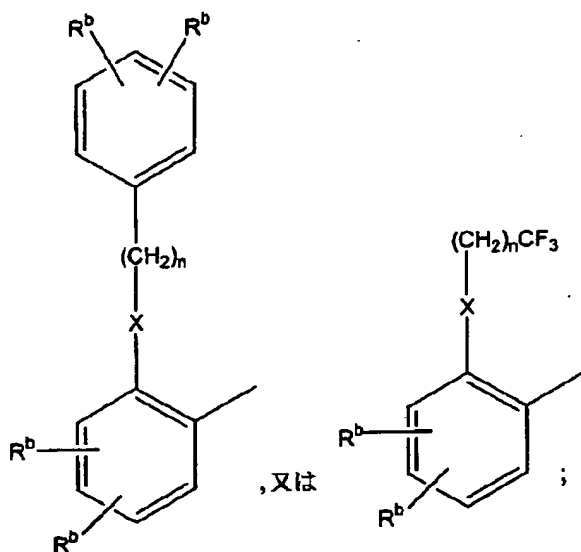


(ここで、
各々の R^3 は、独立に、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；
各々の R^Q は、独立に、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；
Aは

【化14】

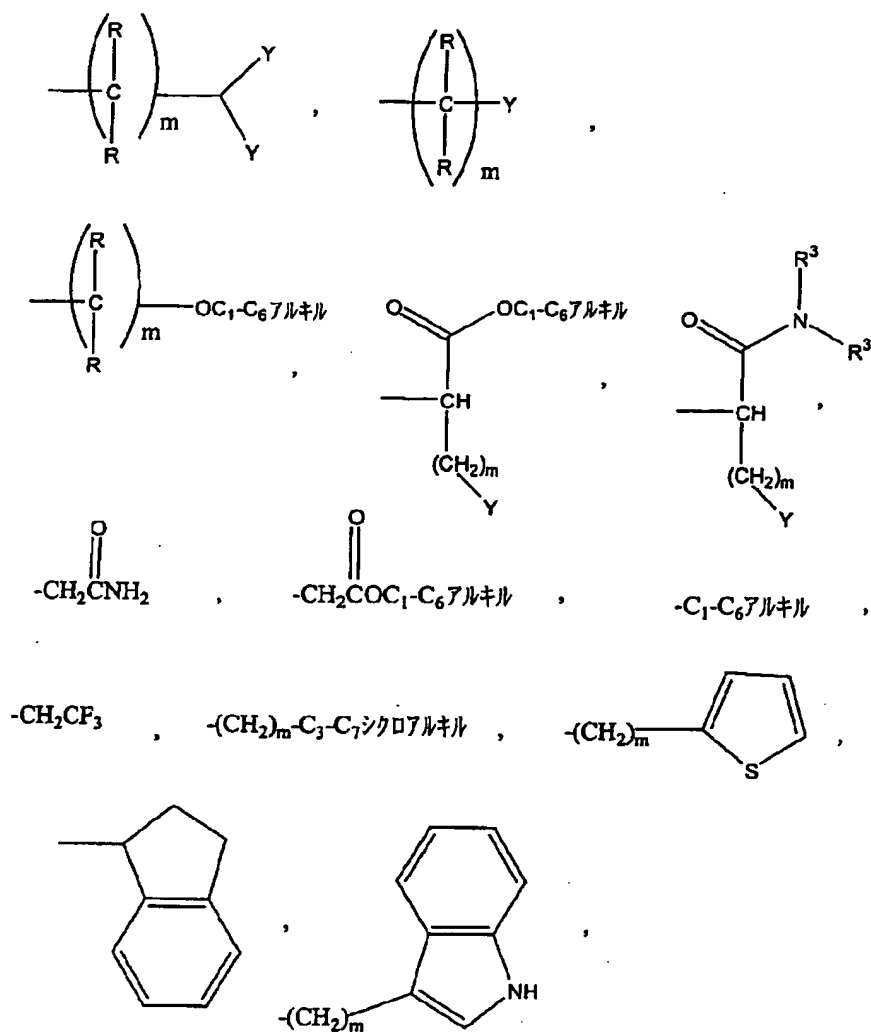


【化15】



であり；XはO又はSであり；nは0ないし6であり；
各々の R^b は、独立に、水素、 $-CF_3$ 、 $-OC_1-C_6$ アルキル、ハロ、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_6$ アルキル、フェニ

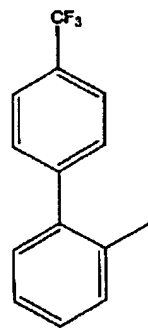
ル、又は $-C_1-C_6$ アルキルであり；Bは水素、
【化16】



であるか、又はB及びR^qは、それらが結合する窒素原子と共に、1ないし3個のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル環を形成し；各々のRは、独立に、水素又はC₁-C₆アルキルであり；各々のYは、独立に、フェニル、置換フェニル、ピリジル又は置換ピリジルであり、ここで、あらゆる置換基は-CF₃、ハロ、-OC₁-C₆アルキル、又は-C₁-C₆アルキルから独立に選択され；かつmは0ないし5である。）

【請求項49】Aが

【化17】



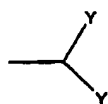
である請求項48に記載の化合物。

【請求項50】各々のR^qが水素である請求項48に記載の化合物。

【請求項51】R³が水素である請求項48に記載の化合物。

【請求項52】Bが

【化18】



であり、かつ各々Yが、独立に、フェニル又はピリジルである請求項48に記載の化合物。

【請求項53】化合物：7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 [ビス- (4-フルオロ-フェニル) -メチル] -アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸ベンジル-エチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (3-フェニル-プロピル) -アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸エチル-ピリジン-2-イルメチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸フェネチル-アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸フェニルアミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル) -アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-メチル-3-フェニル-プロピル) -アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸インダン-1-イルアミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (3, 3-ジフェニル-プロピル) -アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 [2- (1H-インドル-3-イル) -エチル] -アミド；7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (4-フェニル-ブチル) -アミド；[R]-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 [(4-フルオロ-フェニル) -ピリジン-2-イル-メチル] -アミド；[S]-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 [(4-フルオロ-フェニル) -ピリジン-2-イル-メチル] -アミド；2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル) -アミド；[S]-2-メチル-7-[(4'-トリフルオロメチル-ビ

フェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド；[R]-7-[2- (5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) -ベンゾイルアミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル) -アミド；[R]-7-[2- (5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) -ベンゾイルアミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；[S]-7-[2- (5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) -ベンゾイルアミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド；[R]-7-[2- (6-メチル-ピリジン-3-イル) -ベンゾイルアミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；[R]-7-[2- (5-メチル-ピリジン-2-イル) -ベンゾイルアミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；[S]-7-[2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド；[R]-7-[2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；[R]-7-[2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-プロピル) -アミド；[R]-7-[2- (p-トリル-ピリジン-3-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；[R]-7-[2- (4-イソプロピル-フェニル) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；[R]-7-[2- (4-tert-ブチル-フェニル) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；[R]-7-[2- (4-メトキシ-フェニル) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；[R]-7-[2- (4-エチル-フェニル) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド；7-[(4'-tert-ブチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド；7-[(ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (フェニル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミド；7-[(ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -キノリン-3-カルボン酸 (1-ピリ

2

〔(3′-フルオロ-4′-メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-〔(4′-エトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-〔(4′-エトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-〔(4′-エトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-〔2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-ベンゾイルアミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-〔(4′-プロポキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-〔(4′-プロポキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-〔(4′-ブトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-〔(4′-ブトキシ-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-〔(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-8-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-〔(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-8-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-〔(3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-8-カルボニル)-アミノ〕-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ピリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸

(1-ビリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメトキシ)-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(フェニル-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(3-メトキシ-2-ベンチルオキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-プロピル)-アミド; 7-(2-ベンチルオキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロベンチルエトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[3-メトキシ-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-[3-メトキシ-2-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロブチルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロベンチルメトキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミ

ノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 2-ヘキシルオキシ-3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルエトキシ-3-メチル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 7-(2-シクロヘキシルメトキシ-3-メチル-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド; 2-メチル-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ビリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-メチル-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-エチル-7-[2-(5-トリフルオロメチル-ビリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-エチル)-アミド; 2-エチル-7-{[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-{[6-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビリジン-3-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-{[6-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ}-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[3-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ビリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-[3,5-ジメチル-2-(5-トリフルオロメチル-ビリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-キノリン-3-カルボン酸(1-ビリジン-2-イル-エチル)-アミド; 7-(3-クロロ-2-シクロヘキシルメトキシ-ベンゾイルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸(ジ-ビリジン-2-イル-メチル)-アミド、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

【請求項54】請求項48～53のいずれか1項に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項55】アテローム性硬化症の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項56】肥満症の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項57】高コレステロール血症の治療又は予防に

用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項58】高脂血症の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項59】高トリグリセリド血症の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項60】低アルファリポタンパク質血症の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項61】脾炎の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項62】糖尿病の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項63】糖尿病がインシュリン非依存性糖尿病（II型）である請求項62に記載の医薬組成物。

【請求項64】心筋梗塞の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項65】発作の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項66】再狭窄の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項67】X症候群の治療又は予防に用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項68】アポリタンパク質Bの分泌を阻害するために用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項69】ミクロソーム・トリグリセリド輸送タンパク質を阻害するために用いられる、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項70】アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群を治療又は予防するためのキットであって：

a) 請求項48～53のいずれか1項に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩を含む第1医薬組成物、

b) アテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血

症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な第2化合物を含む第2医薬組成物；及びc) 該第1及び第2組成物を収容するための容器、を含むキット。

【請求項71】請求項48～53のいずれか1項に記載の化合物、又はそれらの立体異性体、製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩、及びアテローム性硬化症、肥満症、糖尿病、高脂血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、脾炎、心筋梗塞、発作、再狭窄、又はX症候群の治療又は予防に有用な少なくとも1種類の追加化合物を含む医薬組成物。

【請求項72】化合物：7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸（ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S-（ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-S-（ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-R-（ペンチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド；7-[（4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル）-アミノ]-キノリン-3-カルボン酸-R-（ジエチルカルバモイル-フェニル-メチル）-アミド、又はそれらの製薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、又は該プロドラッグの製薬的に許容し得る塩。

フロントページの続き

| (51)Int. Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テームド（参考） |
|---------------------------|-------|----------------|----------|
| A 6 1 P 3/04 | | A 6 1 P 3/04 | |
| | | 3/06 | |
| | | 3/10 | |
| | | 9/00 | |
| | | 9/10 | |
| | 1 0 1 | | 1 0 1 |
| | 43/00 | | 43/00 |
| | 1 1 1 | | 1 1 1 |
| C 0 7 D 401/12 | | C 0 7 D 401/12 | |
| 401/14 | | 401/14 | |

405/12

409/12

(72)発明者 アーネスト・セイイチ・ハマナカ
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ
ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
ド・ディベロプメント

405/12

409/12

(72)発明者 ロジャー・ベンジャミン・ラッゲリ
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ
ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
ド・ディベロプメント

(72)発明者 ダグラス・ポール・ウィルソン
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ
ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
ド・ディベロプメント